



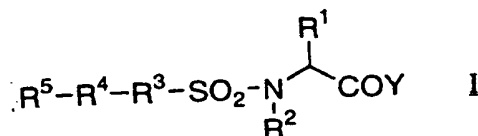
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|---|-----------|--|
| <p>(51) 国際特許分類6 C07C 311/00, C07D 209/42, 213/55, 235/24, 257/04, 277/56, 277/82, 263/56, 307/91, 333/34, 333/62, A61K 31/40, 31/535, 31/42, 31/425, 31/415, 31/44, 31/34, 31/38, 31/41, 31/18</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO97/27174 (43) 国際公開日 1997年7月31日(31.07.97)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00126 (22) 国際出願日 1997年1月22日(22.01.97) (30) 優先権データ 特願平8/30082 1996年1月23日(23.01.96) JP 特願平8/213555 1996年8月13日(13.08.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 渡邊文彦(WATANABE, Fumihiko)(JP/JP) 〒639-02 奈良県北葛城郡上牧町友が丘2-5-25 Nara, (JP) 綴木博茂(TSUZUKI, Hiroshige)(JP/JP) 〒610-03 京都府綴喜郡田辺町大住ヶ丘5-12-15 Kyoto, (JP) 大谷光昭(OHTANI, Mitsuaki)(JP/JP) 〒630 奈良県奈良市高畑町1342 Nara, (JP) (74) 代理人 弁理士 高山裕貢(TAKAYAMA, Hirotsugu) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> | | <p>(81) 指定国 AI., AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書</p> |
| <p>(54) Title: SULFONATED AMINO ACID DERIVATIVES AND METALLOPROTEINASE INHIBITORS CONTAINING THE SAME (54)発明の名称 スルホン化されたアミノ酸誘導体およびそれを含有するメタロプロテイナーゼ阻害剤</p> <div style="text-align: center;"> $\text{R}^5-\text{R}^4-\text{R}^3-\text{SO}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{COY} \\ \\ \text{R}^2 \end{array} \quad (I)$ </div> <p>(57) Abstract Compounds having a metalloproteinase inhibitory activity, represented by general formula (I), optically active isomers thereof, or pharmacologically acceptable salts thereof, or hydrates of these.</p> | | |

(57) 要約

式 I :



で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物であって、メタロプロテイナーゼ阻害活性を有する化合物。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

| | | | | | | | |
|----|-----------|----|-----------------------|----|----------|----|----------|
| AL | アルバニア | ES | スペイン | LR | リベリア | RU | ロシア連邦 |
| AM | アルメニア | EE | エストニア | LS | レソト | DE | ドイツ |
| AU | オーストラリア | FI | フィンランド | LT | リトアニア | EG | エジプト |
| AZ | アゼルバイジャン | FR | フランス | LV | ラトヴィア | GI | ジブラルタル |
| BB | バルバドス | GB | グレートブリテン及び北アイルランド連合王国 | MC | モナコ | SK | スロバキア |
| BE | ベルギー | GG | ギリシャ | MD | モルドバ | SN | セネガル |
| BG | ブルガリア | GH | ガーナ | MG | マダガスカル | SZ | ス威士ランド |
| BR | ブラジル | GN | ギニア | MK | マケドニア | TD | チュニジア |
| BY | ベラルーシ | GR | ギリシャ | VI | ベトナム | TG | トーゴ |
| CA | カナダ | HR | クロアチア | ML | マリ | TJ | タジキスタン |
| CC | 中央アフリカ共和国 | IE | アイルランド | MN | モンゴル | TM | トルクメニスタン |
| CD | コンゴ民主共和国 | IS | アイスランド | MW | モザンビーク | TR | トルコ |
| CE | 中央ヨーロッパ | IT | イタリア | MX | メキシコ | UA | ウクライナ |
| CH | スイス | JP | 日本 | NE | ニジェール | UG | ウガンダ |
| CI | コートジボワール | KE | ケニア | NL | オランダ | US | 米国 |
| CM | カメルーン | KR | 韓国 | NO | ノルウェー | UZ | ウズベキスタン |
| CN | 中国 | KZ | カザフスタン | NZ | ニュージーランド | VN | ベトナム |
| CO | コロンビア | KG | キルギス | PT | ポルトガル | YU | ユーゴスラビア |
| DE | ドイツ | LI | リヒテンシュタイン | RO | ルーマニア | | |

明細書

スルホン化されたアミノ酸誘導体およびそれを含有するメタロプロテイナーゼ阻害剤

技術分野

本発明は、スルホン化されたアミノ酸誘導体およびそれらを含有するメタロプロテイナーゼ阻害剤に関する。

背景技術

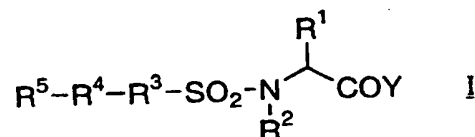
細胞外マトリックスはコラーゲン、プロテオグリカン等から構成され、組織支持機能とともに細胞の増殖、分化、接着等の細胞機能保持の役割を持つ。細胞外マトリックスの分解には、マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）であるゼラチナーゼ、ストロメリシンおよびコラゲナーゼ等が重要な役割を演じており、これらの酵素は生理学的状況下では成長および組織改革等で作動している。従って、これらの酵素は組織破壊や線維化を伴う各種病態、すなわち変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周病、腫瘍の転移または浸潤、あるいはウイルス感染症（例えば、HIV感染症）の進行に関与すると考えられる。現在のところ、いずれの酵素が前記病態に深く関わっているかは明らかではないが、これらの酵素が組織破壊に関わっているという点では一致するところである。アミノ酸誘導体のメタロプロテイナーゼ阻害剤としては、例えば、アミノ酸のヒドロキサム酸誘導体（特開平6-256293）、アミノ酸のカルボン酸誘導体あるいはそのヒドロキサム酸誘導体（WO95/35276）等が開示されている。

発明の開示

上記のようなMMPの活性を阻害し得るならば、その活性に起因または関連する前記病態の改善、あるいは進行の防止に大きく寄与すると考えられ、MMP阻害剤の開発が望まれている。

本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、ある種の新規なスルホンアミド誘導体が強いMMP阻害活性を示すことを見出した。すなわち、本発明は、

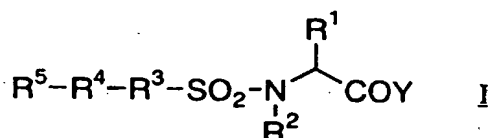
式 I :



[式中、 R^1 は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル； R^2 は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル； R^3 は単結合、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン； R^4 は単結合、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^A)-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ またはテトラゾールジイル； R^5 は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよい非芳香性複素環式基； R^A は水素または低級アルキル；Yは NHOH または OH ；mは

1 または 2 ; ただし Y が NHOH の時は R² は水素である] で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するメタロプロテイナーゼ阻害剤に関する。さらに詳しくは、以下の発明 a) ~ b) 、 1) ~ 16) 、 および A) ~ C) に関するものである。

a) 式 I :



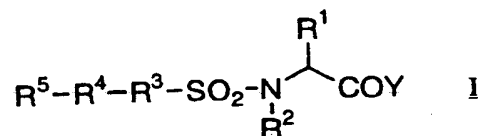
[式中、R¹は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；R²は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；R³は単結合、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン；R⁴は単結合、-(CH₂)_m、-CH=CH-、-C≡C-、-CO-、-CO-NH-、-N=N-、-N(R^A)-、-NH-CO-NH-、-NH-CO-、-O-、-S-、-SO₂NH-、-SO₂-NH-N=CH-またはテトラゾールジイル；R⁵は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいC₃~C₈シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよい非芳香性複素環式基；R^Aは水素または低級アルキル；YはNHOHまたはOH；mは1または2；ただしYがNHOHの時はR²は水素であり、R³が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレ

ン、 R^4 が $-CO-NH-$ または $-NH-CO-$ の時、 R^5 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、 R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 R^4 がテトラゾールジイルの時、 R^5 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、 R^3 が置換されていてもよいアリーレン、 R^4 が単結合の時、 R^5 は低級アルキル、低級アルキルもしくは置換されていてもよいアリールで置換されているアリール、または低級アルキルもしくは置換されていてもよいアリールで置換されているヘテロアリールであり、 R^3 および R^4 はともに単結合ではなく、 R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンである時、 R^4 は $-O-$ でない]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するメタロプロテイナーゼ阻害剤。

b) I V型コラゲナーゼ阻害剤である上記のメタロプロテイナーゼ阻害剤。

本発明化合物を詳しく説明すると、以下の一般式で表わすことができる。

1) 式 I :

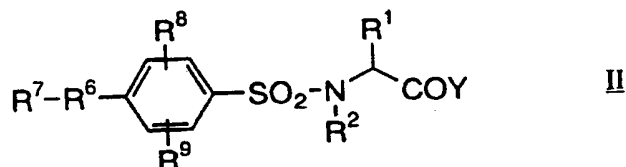


[式中、 R^1 は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル； R^2 は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていても

よいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル； R^3 は単結合、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン； R^4 は単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2-NH-N=CH-$ またはテトラゾールジイル； R^5 は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよい非芳香性複素環式基； R^6 は水素または低級アルキル； Y は $NHOH$ または OH ； m は1または2；ただし Y が $NHOH$ の時は R^2 は水素であり、 R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 R^4 が $-CO-NH-$ または $-NH-CO-$ の時、 R^5 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり（ R^3 がフェニレン、 R^4 が $-CO-NH-$ の時、 R^1 はメチルもしくはフェニルではなく、 R^5 は2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、および2, 4-ジクロロフェニルではない）、 R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 R^4 がテトラゾールジイルの時、 R^5 は低級アルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり、 R^3 が置換されていてもよいアリーレン、 R^4 が単結合の時、 R^5 は低級アルキル、低級アルキルもしくは置換されていてもよいアリールで置換されているアリール、または低級アルキルもしくは置換されていてもよいアリールで置換されているヘテロアリールであり、 R^3 および R^4 はともに単結合ではなく、 R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンである時、 R^4 は $-O-$ でない]で示さ

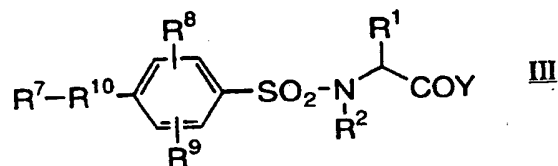
れる化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、
またはそれらの水和物。

2) 式 I I :



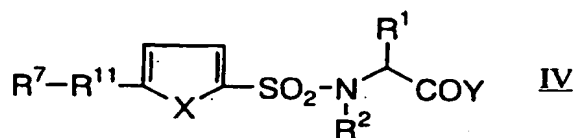
[式中、 R^6 は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}$
 $\text{O}-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、または $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ ； R^7 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい
ヘテロアリール； R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、水素、低級アルコ
キシ、またはニトロ； R^1 、 R^2 および Y は前記と同意義]で示される化
合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、または
それらの水和物。

3) 式 I I I :



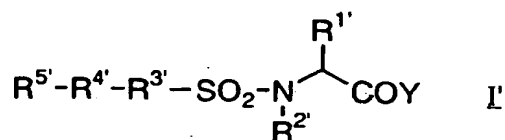
[式中、 R^{10} は $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^A)-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、またはテトラゾールジイル； m は1または2；
 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^A 、および Y は前記と同意義。ただし、
 R^{10} が $-\text{NH}-\text{CO}-$ の時、 R^1 はメチルもしくはフェニルではなく、
 R^7 は2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、および2,4-ジクロ
ロフェニルではない]で示される化合物、その光学活性体、もしくは
それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

4) 式 I V :



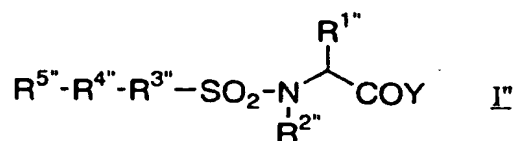
〔式中、 R^{11} は単結合、 $-CH=CH-$ 、または $-C\equiv C-$ ； X は酸素原子または硫黄原子； R^1 、 R^2 、 R^7 および Y は前記と同意義〕で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

5) 式 I' :



〔式中、 $R^{1'}$ は、ベンジル、(インドール-3-イル)メチル、(1-メチルインドール-3-イル)メチル、(5-メチルインドール-3-イル)メチル、(5-フルオロインドール-3-イル)メチル、(1-アセチルインドール-3-イル)メチル、(1-メチルスルホニルインドール-3-イル)メチル、(1-アルコキシカルボニル-3-イル)メチル(例えば、エトキシカルボニルメチル)、または i -プロピル； $R^{2'}$ は水素原子、メチル、4-アミノブチル、またはベンジル； $R^{3'}$ は1,4-フェニレン、 $R^{4'}$ は $-O-$ 、 $R^{5'}$ はフェニルまたは4-ヒドロキシフェニル； Y は前記と同意義〕で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

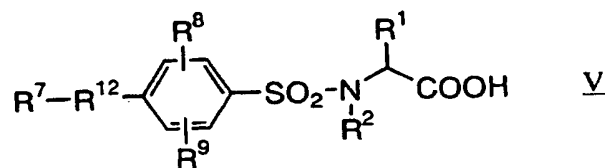
6) 式 I'' :



〔式中、 $R^{1''}$ は4-チアゾリルメチル、(インドール-3-イル)メ

チル、(5-メトキシインドール-3-イル)メチル、1-ナフチルメ
 チル、2-ナフチルメチル、4-ビフェニルメチル、2, 2, 2-トリ
 フルオロエチル、2-フェニルエチル、ベンジル、i-プロピル、4
 -ニトロベンジル、4-フルオロベンジル、シクロヘキシルメチル、(1
 -メチルインドール-3-イル)メチル、(5-メチルインドール-3
 -イル)メチル、(5-フルオロインドール-3-イル)メチル、(ピ
 リジン-4-イル)メチル、(ベンゾチアゾール-2-イル)メチル、
 (フェニル)(ヒドロキシ)メチル、フェニル、カルボキシメチル、2
 -カルボキシエチル、ヒドロキシメチル、フェニルメトキシメチル、4
 -カルボキシベンジル、(ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル、(1
 -メチルスルホニルインドール-3-イル)メチル、または(1-エト
 キシカルボニルインドール-3-イル)メチル； $R^{2'}$ は水素原子； $R^{3'}$
 $R^{3'}$ は1, 4-フェニレン； $R^{4'}$ は単結合； $R^{5'}$ はフェニル、3-
 メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-メチルフェニル、4-
 tert-ブチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-フ
 ルオロフェニル、4-メチルチオフェニル、4-ビフェニル、2-チエ
 ニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、
 またはテトラゾール-2-イル；Yは前記と同意義]で示される化合物、
 その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれら
 の水和物。

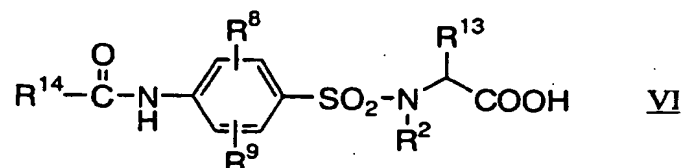
7) 式 V :



[式中、 R^{12} は $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ； R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義]で示される化合物、その光学活性体、も

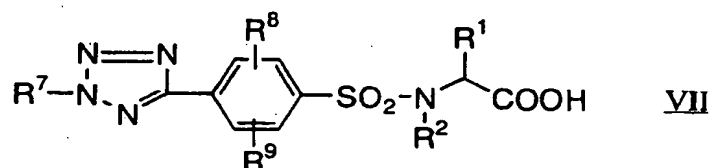
しくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

8) 式 VI :



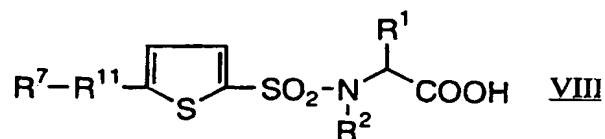
[式中、 R^2 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義、 R^{13} は置換されていてよい低級アルキル、置換されていてよいアリール、置換されていてよいアラルキル、置換されていてよいヘテロアリールまたは置換されていてよいヘテロアリールアルキル、 R^{14} は置換されていてよいアリールまたは置換されていてよいヘテロアリールを示す。ただし、 R^{13} はメチルもしくはフェニルではなく、 R^{14} は2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、および2, 4-ジクロロフェニルではない]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

9) 式 VII :



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

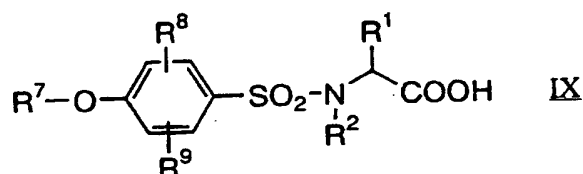
10) 式 VIII :



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、および R^{11} は前記と同意義]で示される化合

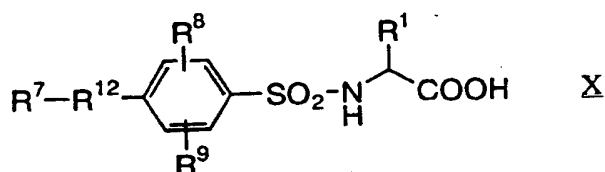
物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

11) 式 IX :



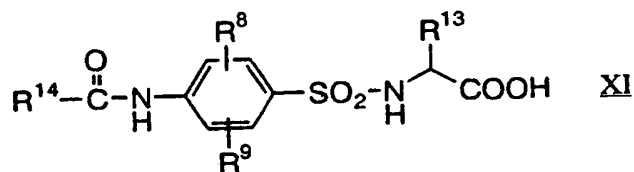
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

12) 式 X :



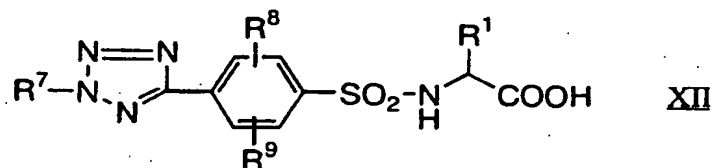
[式中、 R^{12} は $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$; R^1 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

13) 式 XI :



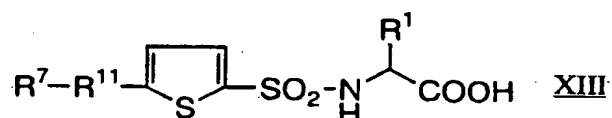
[式中、 R^8 、 R^9 、 R^{13} 、および R^{14} は前記と同意義。ただし、 R^{13} はメチルもしくはフェニルではなく、 R^{14} は2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、および2,4-ジクロロフェニルではない]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

14) 式 XII :



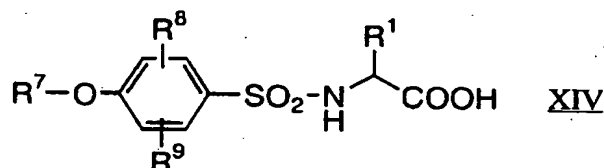
〔式中、 R^1 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義〕で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

15) 式 XIII :



〔式中、 R^1 、 R^7 、および R^{11} は前記と同意義〕で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

16) 式 XIV :



〔式中、 R^1 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義〕で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

さらに本発明化合物を特定して示すと、

A) R^1 、 R^{11} 、 $R^{1'}$ および R^{13} が α -プロピル、ベンジル、または (インドール-3-イル) メチルである上記 1) ~ 16) のいずれかに記載の化合物。

B) R^5 、 R^7 、および R^{14} がアルコキシ、アルキルチオ、またはアルキルで 1 または 2 以上置換されていてもよいフェニルである上記 1) ~

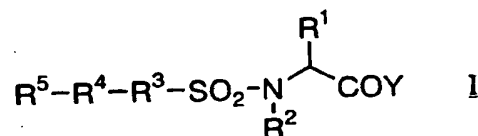
4) および 7) ~ 16) のいずれかに記載の化合物。

C) R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ および R^{13} が結合している不斉炭素の配置が R である上記 1) ~ 16) 記載のいずれかに記載の化合物。

さらに本発明は上記一般式 1) ~ 16) および A) ~ C) に記載の化合物を含有する医薬組成物、メタロプロテイナーゼ、および IV 型コラゲナーゼに関する。

上記一般式 1) ~ 16) および A) ~ C) に記載の化合物はすべて強いメタロプロテイナーゼ阻害活性を示すが、以下に示す化合物が特に好ましい。

式 I:



1) R^1 が i-プロピル、ベンジル、または (インドール-3-イル) メチル、 R^2 が水素原子、 R^3 が 1, 4-フェニレン、 R^4 が $-C \equiv C-$ 、 R^5 が置換されていてもよいフェニルで表わされる化合物。

2) R^1 が i-プロピル、ベンジル、または (インドール-3-イル) メチル、 R^2 が水素原子、 R^3 が置換されていてもよい 2, 5-チオフェンジイル、 R^4 が $-C \equiv C-$ 、 R^5 が置換されていてもよいフェニルで表わされる化合物。

3) i-プロピル、ベンジル、または (インドール-3-イル) メチル、 R^2 が水素原子、 R^3 が 1, 4-フェニレン、 R^4 がテトラゾールジイル、 R^5 が置換されていてもよいフェニルで表わされる化合物。

本明細書中、「アルキル」とは直鎖状または分岐状の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n

ーベンチル、iーベンチル、neoーベンチル、tertーベンチル等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキル」とは、直鎖状または分枝状の $C_1 \sim C_6$ アルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、nープロピル、iープロピル、nーブチル、iーブチル、secーブチル、tertーブチル等が挙げられる。

本明細書中、「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル等が挙げられる。

本明細書中、「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を意味し、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

本明細書中、「アラルキル」とは、前記アルキル基に前記アリール基が置換したもので、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル）、ナフチルメチル（例えば、 α -ナフチルメチル）、アンスリルメチル（例えば、9-アンスリルメチル）等が挙げられる。中でもベンジルが好ましい。これらのアリール部分には任意の置換基を有していてもよい。

本明細書中、「ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含み、かつ炭素環もしくは他の複素環と縮合していてもよい5～6員の芳香環を意味し、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル）、インドリル（例えば、2-インドリル）、カルバゾリル（例えば、3-カルバゾリル）、イミダゾリル（例えば、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、2-ベンゾイミダゾリル）、インダゾリル（例えば、3-インダゾリル）、インド

リジニル（例えば、6-インドリジニル）、ピリジル（例えば、4-ピリジニル）、キノリル（例えば、5-キノリル）、イソキノリル（例えば、3-イソキノリル）、アクリジル（例えば、1-アクリジル）、フェナンスリジニル（例えば、2-フェナンスリジニル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、4-ピリミジニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル）、フタラジニル（例えば、2-フタラジニル）、キナゾリニル（例えば、2-キナゾリニル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル）、ベンゾイソキサゾリル（例えば、3-ベンゾイソキサゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、2-ベンゾオキサゾリル）、ベンゾオキサジアゾリル（例えば、4-ベンゾオキサジアゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、ベンゾイソチアゾリル（例えば、2-ベンゾイソチアゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル）、ベンゾチアゾリル（例えば、2-ベンゾチアゾリル）、フリル（例えば、3-フリル）、ベンゾフリル（例えば、3-ベンゾフリル）、チエニル（例えば、2-チエニル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾチエニル）、テトラゾリル等が挙げられる。これらのアリール部分には任意の置換基を有していてもよい。

本明細書中、「ヘテロアリーラルキル」とは、前記アルキル基の任意の位置に前記ヘテロアリール基が置換したもので、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、チアゾリルメチル（例えば、4-チアゾリルメチル）、チアゾリルエチル（例えば、5-チアゾリル-2-エチル）、インドリルメチル（例えば、2-インドリルメチル）、イミダゾリルメチル（例えば、4-イミダゾリルメチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、2-ベンゾチアゾリルメチル）、ベンゾピラゾリルメチル（例えば、1-ベンゾピラゾリルメチル）、ベンゾトリアゾリルメチル、（例えば、

4-ベンゾトリアゾリルメチル)、ベンゾキノリルメチル(例えば、2-ベンゾキノリルメチル)、ベンゾイミダゾリルメチル(例えば、2-ベンゾイミダゾリルメチル)、ピリジルメチル(例えば、2-ピリジルメチル)等が挙げられる。これらのアリール部分には任意の置換基を有していてもよい。

本明細書中、「アリーレン」とは、例えば、フェニレン、ナフチレン等を意味し、さらに詳しくは、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリーレン」とは、例えば、チオフェンジイル、フランジイル、ピリジンジイル等を意味し、さらに詳しくは、2, 5-チオフェンジイル、2, 5-フランジイル等が挙げられる。

本明細書中、「非芳香性複素環式基」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含み、非芳香性の5~6員環を意味し、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、モルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ等を意味する。

本明細書中、「アルコキシ」とは、アルキル部分が前記アルキルであるアルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ等を意味する。

本明細書中、「低級アルコキシ」とは、アルキル部分が前記低級アルキルであるアルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等を意味する。

本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。

本明細書中、「アルキルチオ」とは、アルキル部分が前記低級アルキルであるアルキルチオ、例えば、メチルチオ、エチルチオ等を意味する。

本明細書中、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいC₃~C₈シクロアルキル」、または「置換されていてもよい非芳香性複素環式基」における置換基とはヒドロキシ、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ）、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、ニトロ、シアノ、ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、置換もしくは非置換アミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、カルバモイルアミノ）、グアニジノ、フェニル、ベンジルオキシ等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

本明細書中、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、「置換されていてもよいアリーレン」、および「置換されていてもよいヘテロアリーレン」における芳香環上の置換基とは、例えば、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ）、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、ニトロ、シアノ、ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アリーロキシ（例えば、フェニロキシ）、置換もしくは非置換アミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジリデンアミノ）、グアニジノ、アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、

sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、neo-ペンチル、tert-ペンチル)、アルケニル(例えば、ビニル、プロペニル)、アルキニル(例えば、エチニル、フェニルエチニル)、アルカノイル(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル)、アシロキシ(例えば、アセチロキシ)、アシルアミノ、アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル)フェニル、ベンジル、アゾ基(例えば、フェニルアゾ)、置換されていてもよいヘテロアリール(例えば、3-ピリジル)、置換されていてもよいウレイド(例えば、ウレイド、フェニルウレイド)等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物(Ia)および(Ib)は、一般式(XV)で示される対応する α -アミノ酸を出発原料にして、以下に示す6種類の合成法により製造することができる。一般的にはA法を用いれば本発明化合物を合成することができるが、それぞれのタイプ別にB法~F法を用いても合成することができる。ただし、これらは化合物Iの製造方法の1例にすぎず、他の方法で製造された化合物Iも本発明の範囲に包含される。

A法: 化合物I全般についての合成法。

B法: R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 R^4 が $-C \equiv C-$ 、 R^5 が置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである化合物についての合成法。

C法: R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 R^4 が単結合、 R^5 が置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである化合物につい

ての合成法。

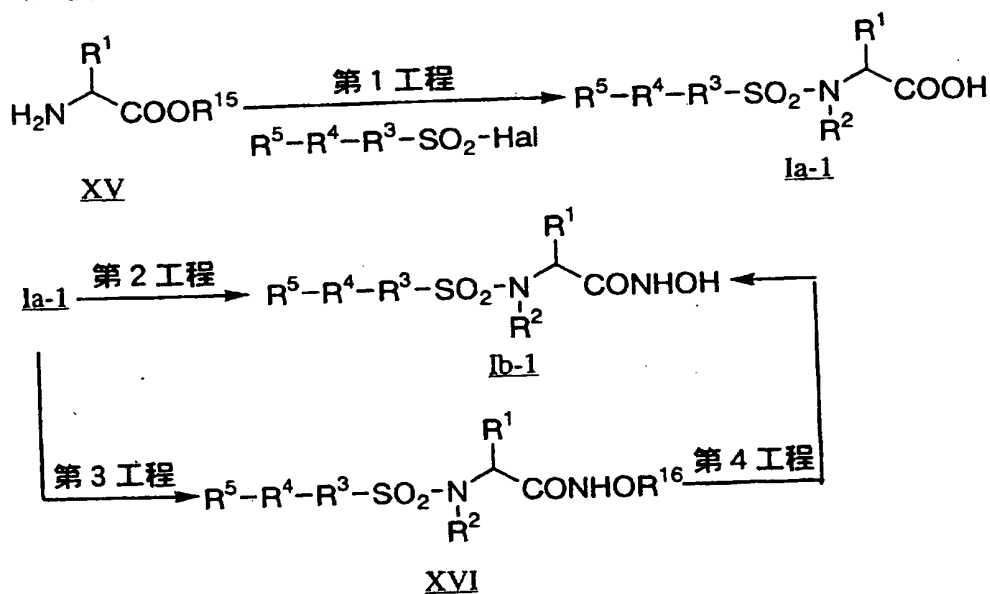
D法：R³が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、R⁴が-CO-NH-、R⁵が置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである化合物についての合成法。

E法：R³が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、R⁴がテトラゾールジイル、R⁵が置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである化合物についての合成法。

F法：R³が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、R⁴が-CH=CH-、R⁵が置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである化合物についての合成法。

以下にこれらの方法について詳しく説明する。

(A法)



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は前記と同意義、R¹⁵は水

素またはカルボキシ保護基を表わし、 R^{16} はヒドロキシ保護基を表わし、
Halはハロゲンを表わす。)

化合物 (XV) から化合物 (Ia-1) への反応は、化合物 (XV) のアミノ基をスルホニル化する反応 (第 1 工程) であり、要すれば反応後、N-アルキル化等やカルボキシ保護基の除去を行う。化合物 (Ia-1) から化合物 (Ib-1) への反応はカルボキシル基をヒドロキサム酸化する反応 (第 2 工程) である。また、化合物 (Ia-1) から化合物 (Ib-1) へは、化合物 (Ia-1) にヒドロキシ保護基を有するヒドロキシルアミンまたはその酸付加塩を作用させて化合物 (XVI) を得た後 (第 3 工程)、脱保護反応 (第 4 工程) に付してもよい。スルホニル化およびヒドロキサム酸化反応は常法に従って行なえばよい。例えば、式 (XV) で示されるアミノ酸に、塩基の存在下、スルホニル化試薬、例えば、 $R^5-R^4-R^3-SO_2Hal$ (R^3 、 R^4 、および R^5 は前記と同意義；Hal = ハロゲン) で表わされるスルホン酸ハロゲン化物等を反応させ、次いでヒドロキシルアミンを反応させる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

(第 1 工程)

原料化合物の式 (XV) で示されるアミノ酸またはその酸付加塩 (例えば、塩酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩) の一部のものは市販品として入手できる。その他のものは実験化学講座 22 巻、第 4 版 (日本化学会編) に記載のアミノ酸合成法、J. Med. Chem. 38, 1689-1700 (1995) Gary M. Ksander et. al.等に従って合成できる。また、スルホニル化試薬 (例えば、スルホン酸ハロゲン化物) の一部のものは市販品として入手可能であり、その他のものは新実験化学講座 14 巻、1787 頁、(1978)、Synthesis 852-854 (1986) Tatsuo Hamada et. al.等に従って合成できる。保護されたカルボキシル基としては、例えば、エ

ステル（例えば、メチルエステル、tert-ブチルエステル、ベンジルエステル）化されたカルボキシ基が挙げられる。これらの保護基の脱離は、保護基に応じて酸（例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸）または塩基（例えば、水酸化ナトリウム等）の存在下に加水分解するか、または接触還元（例えば、10%パラジウム-炭素触媒存在下）することによって実施されるが、化合物（Ib-1）を得るためには、エステルのまま第2工程のヒドロキサム酸化を行なってもよい。スルホニル化反応の溶媒としては、化合物（XV）において R^{15} が水素であるアミノ酸の場合には、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水またはそれら混合溶媒が好ましいが、 R^{15} が保護基であるエステル体の場合には、この他に水不溶性溶媒（例えば、ベンゼン、ジクロロメタン）と上記溶媒との混合溶媒が挙げられる。スルホニル化反応に用いられる塩基は、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、または水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基等である。反応温度は通常、氷冷～室温である。尚、化合物（Ia-1）における R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 または R^{15} がスルホニル化に障害となる置換基（例えば、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、グアニジノ）を有する基である場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。また、 R^2 が水素でない場合は、さらにジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、氷冷下～80℃、好ましくは氷冷下～室温でハロゲン化アルキル（例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等）やハロゲン化アラルキル（例えば、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド等）等を加え、3～30時間、好ましくは10～20時間攪拌することにより目的のN- R^2 体を得ることができる。

(第2工程)

ヒドロキサム酸 (Ib-1) は、ヒドロキシルアミンを化合物 (Ia-1) またはその反応性誘導体に作用させることによって製造されるが、ヒドロキシルアミンは通常、その酸付加塩 (例えば、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩; 市販品として入手可能) を塩基の存在下で反応に使用する。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、または水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。化合物 (Ia-1) をそのままヒドロキサム酸化の原料として使用するときには、ペプチド縮合試薬 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾールまたはそれらのいずれかと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等との混合物) 等の存在下に反応を行う。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水またはそれら混合溶媒が用いられ、反応温度は、-20℃~40℃、好ましくは氷冷~室温で、反応時間は1時間~16時間である。

化合物 (Ia-1) の反応性誘導体としては、酸無水物 (特に、混合酸無水物)、酸ハロゲン化物、酸アジドまたはエステルを使用する。これらの反応性誘導体は通常の方法で製造されるが、酸無水物は、例えば、化合物 (Ia-1) に塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下に酸ハロゲン化物 (例えば、クロロ炭酸エチル) を作用させ、酸ハロゲン化物は、例えば、化合物 (Ia-1) にハロゲン化試薬 (例えば、オキサリルクロリド、チオニルクロリド) を作用させて製造できる。

また、エステルは非活性エステルもしくは活性エステルから選択することができるが、非活性エステルは第1工程で化合物 (XV) において R'

がカルボキシ保護基（例えば、メチル、tert-ブチル、ベンジル）であるものを、スルホン化した生成物を脱保護せずそのまま使用すればよく、活性エステルは化合物（Ia-1）にカルボジイミド（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド）と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-ヒドロキシコハク酸イミド等活性エステル残基に対応するヒドロキシ体とを作用させて製造できる。化合物（Ia-1）の反応性誘導体のヒドロキサム酸化の反応条件は、化合物（Ia-1）をそのまま用いるときのヒドロキサム酸化と同一でよい。なお、第1工程および第2工程の反応は単一反応槽（いわゆるワンポット）で行なってもよい。

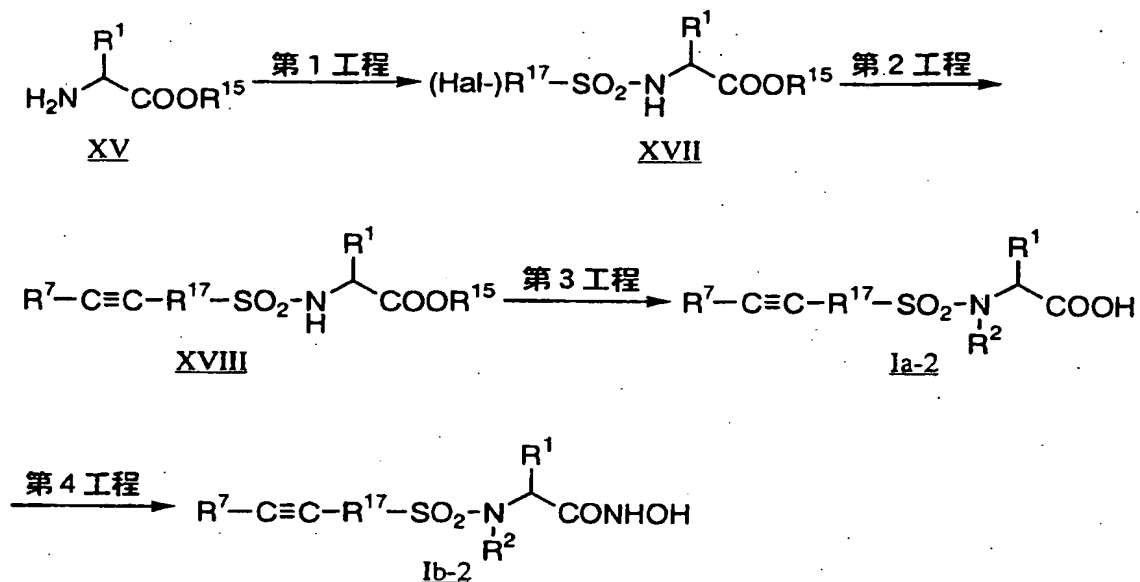
（第3工程）

本工程で使用される保護されたヒドロキシルアミンとしては、例えば、O-ベンジルヒドロキシルアミン、O-(p-メトキシベンジル)ヒドロキシルアミン、O-(tert-ブチル)ヒドロキシルアミン等が挙げられる。反応条件は第2工程における反応条件と同じでよい。

（第4工程）

本工程では水素雰囲気下での接触還元、あるいは濃塩酸またはトリフルオロ酢酸との処理によって保護基を除去し、目的の式（Ib-1）で示される化合物に導く。このように製造された本発明化合物（Ia-1）および（Ib-1）は公知の分離、精製手段（例えば、クロマトグラフィー、結晶化法等）により単離精製することができる。

（B法）



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{15} 、および Hal は前記と同意義、 R^{17} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを表わす。)

化合物 (XV) から化合物 (XVII) への反応は、化合物 (XV) のアミノ基をスルホニル化する反応 (第1工程) であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物 (XVII) から化合物 (XVIII) への反応は、 R^{17} のハロゲン置換基を足がかりにしてヘック (H e c k) 反応 (K. Sonogashira, Y. Tohda, and N. Hagihara, Tetrahedron Lett., 4467(1975)等に記載) を用いて三重結合を導入する反応 (第2工程) である。化合物 (XVIII) から化合物 (Ia-2) への反応は、化合物 (XVIII) のN-アルキル化等やカルボキシ保護基の除去を行う反応 (第3工程) であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物 (Ia-2) から化合物 (Ib-2) への反応はカルボン酸誘導体をヒドロキサム酸誘導体に変換する反応 (第4工程) であり、A法第2～第4工程と同様に行うことができる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

(第1工程)

A 法第 1 工程と同様に行うことができる。

(第 2 工程)

化合物 (XVII) をジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム触媒 (例えば、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ 等)、2 価の銅試薬 (例えば、 CuI 等)、有機塩基 (例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、エチニルベンゼン等のエチニル基を有する、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体を反応させることにより (Heck 反応)、目的とする化合物 (XVIII) へと変換することができる。反応温度は、室温～100℃、好ましくは室温～80℃、反応時間は、3～30 時間、好ましくは 10～20 時間である。置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体が本反応の障害となる置換基を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

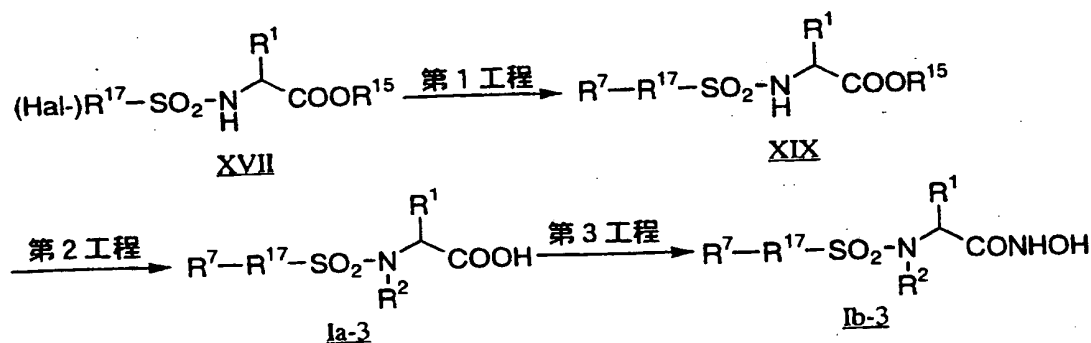
(第 3 工程)

A 法第 1 工程と同様に行うことができる。

(第 4 工程)

A 法第 2～第 4 工程と同様に行うことができる。

(C 法)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{15} 、 R^{17} 、およびHalは前記と同意義。)

化合物(XVII)から化合物(XIX)への反応は、 R^{17} のハロゲン置換基を足がかりにして鈴木反応(M.J. Sharp and V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* 26, 5997 (1985)等に記載)を用いてアリールまたはヘテロアリールを導入する反応(第1工程)である。化合物(XIX)から化合物(Ia-3)への反応は、化合物(XIX)のN-アルキル化等やカルボキシ保護基の除去を行う反応(第2工程)であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物(Ia-3)から化合物(Ib-3)への反応はカルボン酸誘導体をヒドロキサム酸誘導体に変換する反応(第3工程)であり、A法第2～第4工程と同様に行うことができる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

(第1工程)

化合物(XVII)をジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、ベンゼン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム触媒(例えば、 $Pd(Ph_3P)_4$ 等)、塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシド等)の存在下、フェニルボロン酸等の $B(OH)_2$ (他に $B(Et)_2$ 等)基を有する、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体と反応させることにより(鈴木反応)、目的とする化合物(XIX)へと変換することができる。反応温度は、室温～100℃、好ましくは室温～80℃、反応時間は、5～50時間、好ましくは15～30時間である。置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体が本反応の障害となる置換基を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

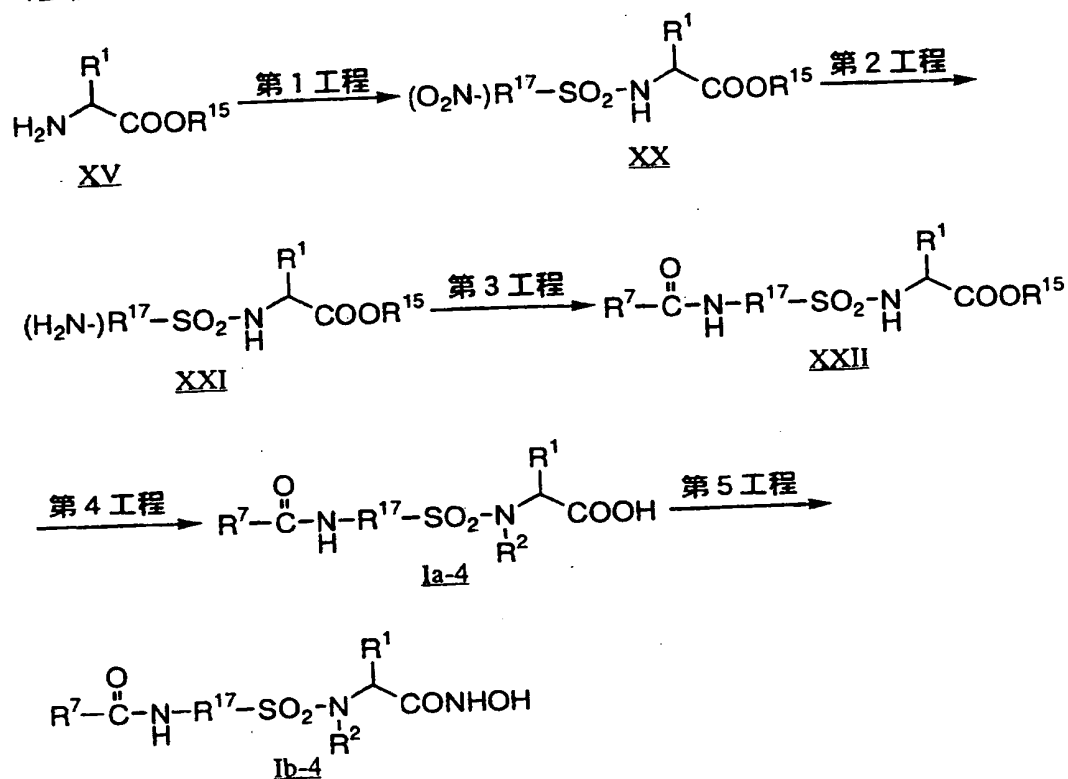
(第2工程)

A法第1工程と同様に行うことができる。

(第3工程)

A法第2～第4工程と同様に行うことができる。

(D法)



(式中、式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{15} 、 R^{17} 、およびHalは前記と同意義。)

化合物(XV)から化合物(XX)への反応は、化合物(XV)のアミノ基をスルホニル化する反応(第1工程)であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物(XX)から化合物(XXI)への反応は、 R^{17} のニトロ置換基をアミノ基へと還元する反応(第2工程)である。接触還元法または塩酸-鉄、塩酸-スズの反応条件等で行うことができる。化合物(XXI)から化合物(XXII)への反応は、 R^{17} のアミノ基を足がかりにしてアミド結合を形成させる反応(第3工程)である。通常用い

られるアミド結合形成反応によって行うことができる。化合物 (XXII) から化合物 (Ia-4) への反応は、化合物 (XXII) の N-アルキル化等やカルボキシ保護基の除去を行う反応 (第 4 工程) であり、A 法第 1 工程と同様に行うことができる。化合物 (Ia-4) から化合物 (Ib-4) への反応はカルボン酸誘導体をヒドロキサム酸誘導体に変換する反応 (第 5 工程) であり、A 法第 2～第 4 工程と同様に行うことができる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

(第 1 工程)

A 法第 1 工程と同様に行うことができる。

(第 2 工程)

化合物 (XX) を、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、触媒 (Pd-C, PtO₂, Raney Ni 等) の存在下、水素雰囲気下、常圧または加圧条件下で反応させることにより、目的とする化合物 (XXI) を得ることができる。反応温度は、氷冷下～80℃、好ましくは室温～50℃、反応時間は、1～10時間、好ましくは2～5時間である。

(第 3 工程)

化合物 (XXI) を、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、キシレン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン等の溶媒中、塩基 (例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム等) の存在下、ベンゾイルクロリド等の酸ハライド官能基 (他に活性エステル等) を有する置換されていてもよいアリアルまたは置換されていてもよいヘテロアリアル誘導体を反応させることにより、目的とする化合物 (XXII) へと変換することができる。反応温度は、氷冷下～100℃、好ましくは室温～60℃、反応時間は、3～30時間、好ましくは10～25時間である。

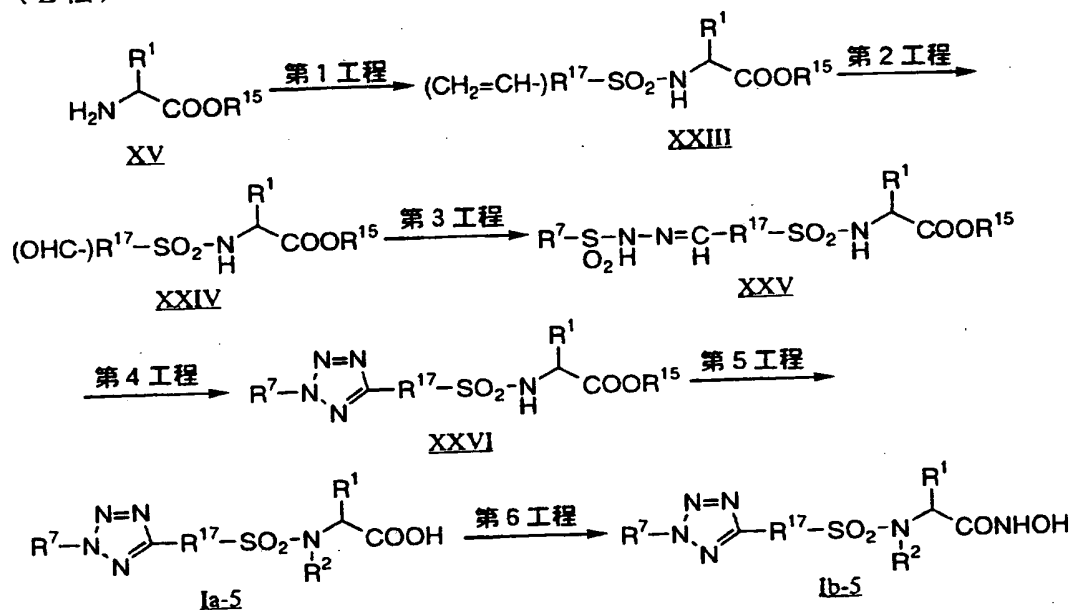
(第 4 工程)

A法第1工程と同様に行うことができる。

(第5工程)

A法第2～第4工程と同様に行うことができる。

(E法)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{15} 、 R^{17} 、およびHalは前記と同意義。)

化合物(XV)から化合物(XXIII)への反応は、化合物(XV)のアミノ基をスルホニル化する反応(第1工程)であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物(XXIII)から化合物(XXIV)への反応は、 R^{17} のエチニル置換基をアルデヒドへと変換する反応(第2工程)である。化合物(XXIV)から化合物(XXVI)への反応は、テトラゾール環を構築させる反応(第3、第4工程)である。化合物(XXVI)から化合物(Ia-5)への反応は、化合物(XXVI)のN-アルキル化等やカルボキシ保護基の除去を行う反応(第5工程)であり、A法第1工程と同様に行うことができる。化合物(Ia-5)から化合物(Ib-5)への反応はカルボン酸誘導体をヒドロキサム酸誘導体に変換する反応(第6工程)であり、A法第2～第4工程と同様に行うことができる。各工程についてさ

らに詳しく述べれば以下の通りである。

(第1工程)

A法第1工程と同様に行うことができる。

(第2工程)

化合物 (XXIII) をジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール等の溶媒中、オゾンを追加することによりオゾンニドを形成させ、引き続き同じ系中に亜鉛-酢酸、トリエチルホスフェート、あるいはジメチルスルフィド等を加えることにより還元的処理を行い、目的のアルデヒド誘導体 (化合物 (XXIV)) へと変換することができる (還元的処理は接触水素添加でもよい)。反応温度は、 -100°C ~ 室温、好ましくは -78°C ~ 氷冷下、反応時間は、0.5 ~ 10時間、好ましくは1 ~ 3時間である。

(第3工程)

化合物 (XXIV) を、テトラヒドロフラン、エーテル等の溶媒とメタノール、エタノール等の溶媒の混合溶媒中、ベンゼンスルホニルヒドラジドを反応させることにより目的とする化合物 (XXV) へと変換することができる。反応温度は、氷冷下 ~ 80°C 、好ましくは室温 ~ 50°C 、反応時間は、3 ~ 30時間、好ましくは10 ~ 20時間である。

(第4工程)

アニリン等のアミノ基を有する、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体をアルコール (例えば、エタノール等) - 水の混合溶媒に溶解し、系中の温度を -20°C ~ 10°C 、好ましくは 0°C ~ 5°C にて濃塩酸、および亜硝酸ナトリウム水溶液等のジアゾ化剤を加えて、ジアゾニウム塩に変換する。反応時間は5分 ~ 1時間、好ましくは10 ~ 30分である。この反応溶液を化合物 (XXV) のピリジン溶液に加え、 -30°C ~ 50°C 、好ましくは -15°C ~ 室温

で1～10時間、好ましくは2～5時間反応させることにより、目的の化合物 (XXVI) へと変換させることができる。置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体が本反応の障害となる置換基を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

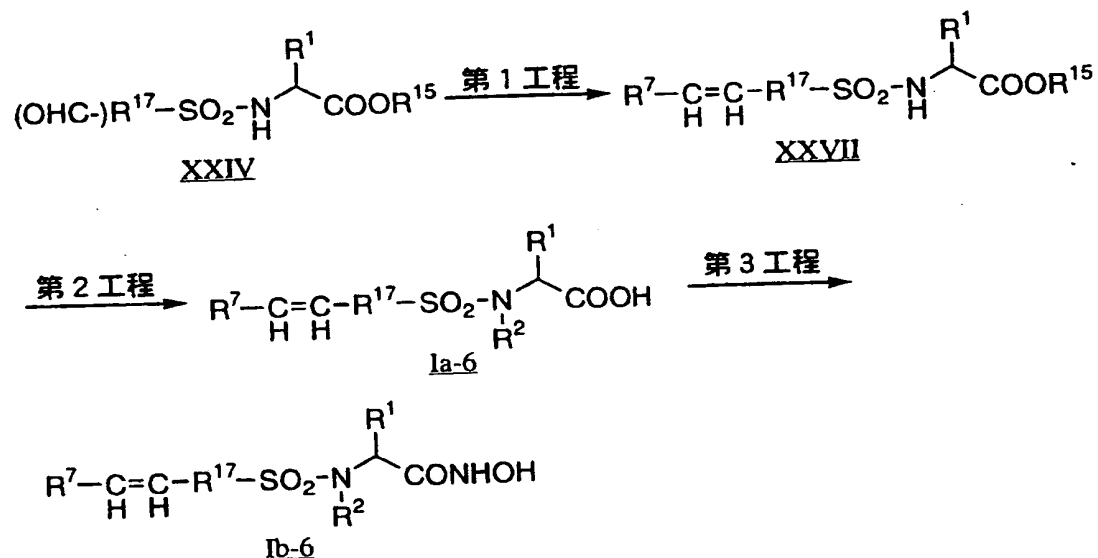
(第5工程)

A法第1工程と同様に行うことができる。

(第6工程)

A法第2～第4工程と同様に行うことができる。

(F法)



(式中、R¹、R²、R⁷、R¹⁵、R¹⁷、およびH a lは前記と同意義。)

化合物 (XXIV) から化合物 (XXVII) への反応は、R¹⁷のアルデヒドを足がかりにして一般的に用いられるウィッティヒ (Wittig) 反応 (G Wittig et al., Chem. Ber. 87, 1318(1954)) の条件等を用い、二重結合を介してアリールまたはヘテロアリールを導入する反応 (第1工程) で

ある。化合物 (XXVII) から化合物 (Ia-6) への反応は、化合物 (XXVII) の N-アルキル化等やカルボキシ保護基の除去を行う反応 (第 2 工程) であり、A 法第 1 工程と同様に行うことができる。化合物 (Ia-6) から化合物 (Ib-6) への反応はカルボン酸誘導体をヒドロキサム酸誘導体に変換する反応 (第 3 工程) であり、A 法第 2 ~ 第 4 工程と同様に行うことができる。各工程についてさらに詳しく述べれば以下の通りである。

(第 1 工程)

化合物 (XXIV) のトルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、 -100°C ~ 室温、好ましくは -78°C ~ 氷冷下で、別途通常の方法により調製した $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHPh}$ 等の置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体のイリド体を加え、1 ~ 20 時間、好ましくは 1 ~ 5 時間攪拌することにより目的とする化合物 (XXVII) へと変換することができる。置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール誘導体が本反応の障害となる置換基を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

(第 2 工程)

A 法第 1 工程と同様に行うことができる。

(第 3 工程)

A 法第 2 ~ 第 4 工程と同様に行うことができる。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も包含される。例えば、アルカリ金属 (リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属 (マグネシウム、カルシウム等)、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸 (塩酸、臭

化水素酸、リン酸、硫酸等)、および有機酸(酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れたメタロプロテイナーゼ阻害活性、とりわけMMP阻害活性を示し、マトリックス分解を阻害する。従って、本発明化合物はMMP、およびその類縁酵素であるTNF- α コンバーターゼ等に起因する疾患に有効である。

具体的には、変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周病、腫瘍の転移または浸潤、ウイルス感染症(例えば、HIV感染症)の進行、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈痛、粥状動脈硬化症、再狭窄、敗血症、敗血症ショック、冠状血栓症、異常血管新生、強膜炎、多発性硬化症、開放角緑内障、網膜症、増殖性網膜症、血管新生緑内障、翼状皮膚、角膜炎、水泡性表皮剥離、乾癬、糖尿病、腎炎、神経性疾患、歯肉炎、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、眼腫瘍、血管線維腫、血管腫、熱病、出血、凝固、悪液質、食欲不振、急性感染症、ショック、自己免疫症、マラリア、クローン病、髄膜炎、および胃腸潰瘍の予防または治療剤として使用することができる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療あるいは予防を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当

な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、成人に経口で投与する場合、通常 0.1 ~ 100 mg/kg/日、好ましくは 1 ~ 20 mg/kg/日、非経口で投与する場合、通常 0.01 ~ 10 mg/kg/日、好ましくは 0.1 ~ 1 mg/kg/日を投与する。これを 1 回あるいは数回に分割して投与すればよい。

以下に実施例および実験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

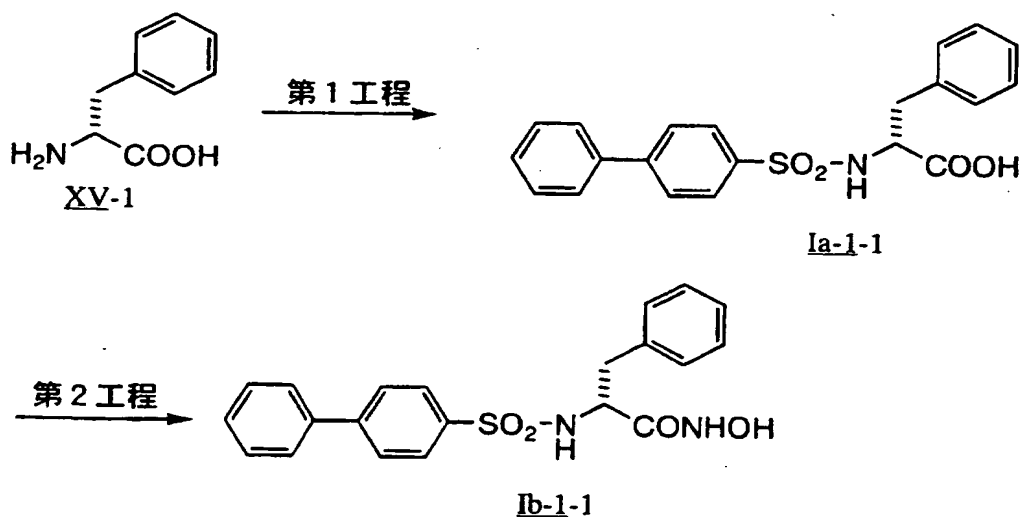
p-TsOH: p-トルエンスルホン酸

DMSO: ジメチルスルホキシド

Me: メチル

^tBu: tert-ブチル

実施例 1 (A 法)



(R)-(+)-フェニルアラニン(化合物 XV-1) 1.65g(10mmol)のジメチルホルムアミド 50ml、水 35ml 懸濁液に、氷冷、攪拌下にトリエチルアミン

2.78ml(20mmol)を加えた。次いで 4-ビフェニルスルホニルクロリド 2.52g(10mmol)のジメチルホルムアミド 10ml 溶液を 5 分間で加えた。同温度にて 2 時間攪拌後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールハイドレート 1.35g(10mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 2.1g(11mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 3.47g(50mmol)、トリエチルアミン 7ml(50mmol)を加えた。室温で 16 時間攪拌後、反応液を水に注ぎ込み酢酸エチルにて抽出した。2N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/メタノール=40/1 から 20/1 にて溶出する部分を集めると泡状の残渣(化合物 Ib-1-1) 1.70g を得た。収率 43%。融点 169-170℃。

元素分析値(%) C 21 H 20 N 2 O 4 S

計算値:C;63.62, H;5.08, N;7.07, S;8.09

実験値:C;63.61, H;5.12, N;6.98, S;8.06

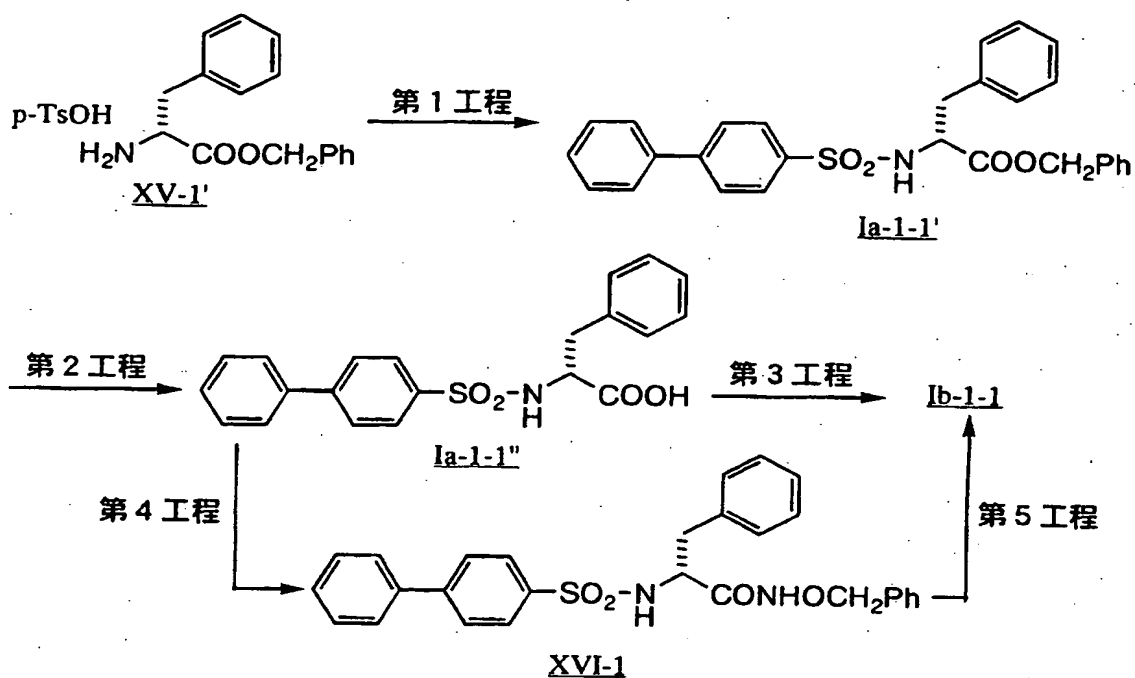
IR ν max(cm^{-1})(Nujol):3365, 3295, 3266, 1674, 1320, 1159

NMR(δ ppm)d 6 -DMSO:2.61 (dd, J=8.6, 13.4Hz, 1H), 2.80 (dd, J=6.0, 13.6Hz, 1H), 3.80 (m, 1H)

$[\alpha]_D$: +18.5 \pm 1.2(c=0.503%, 25℃, DMSO)

実施例 1

化合物 Ib-1-1 の別途合成法



第1工程

(R)-フェニルアラニンベンジルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(化合物 XV-1') 2.5g(5.85mmol)のジクロロメタン 60ml 溶液に、トリエチルアミン 1.8ml(12.87mmol)、次いで 4-ビフェニルスルホニルクロリド 1.63g(6.44mmol)を氷冷下に加えた。室温 2 時間攪拌後、2N-塩酸、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/メタノール=40/1 から 20/1 にて溶出する部分を集め、ジクロロメタン/ヘキサンより再結晶し、化合物 Ia-1-1' 2.32g を得た。収率 84.1%。融点 130-131℃。

元素分析値(%) C 28 H 25 NO 4 S

計算値:C;71.32, H;5.34, N;2.97, S;6.80

実測値:C;71.05, H;5.41, N;3.00, S;6.81

IR ν max(cm^{-1})(Nujol):3352, 1732, 1341, 1190, 1163

NMR(δ ppm)(CDCl_3):3.06 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.30 (dt, $J=6.0, 9.0\text{Hz}$, 1H), 4.89 (s, 2H), 5.12 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.98-7.81 (m, 14H)

$[\alpha]_D: -16.4 \pm 1.1 (c=0.506\%, 25^\circ\text{C}, \text{MeOH})$

第2工程

第1工程で得た化合物 Ia-1-1' 2.28g をメタノール/酢酸エチル=1/1 の 50ml 混液に溶解させ、10%パラジウム-炭素 200mg と共に 25 分間水添した。触媒を濾去後、減圧濃縮し残渣をジクロロメタン/ヘキサンより再結晶し、化合物 Ia-1-1'' 1.83g を得た。収率 99.1%。融点 146-147°C。

元素分析値(%) C 21 H 19 NO 4 S

計算値:C;66.12, H;5.02, N;3.67, S;8.41

実測値:C;65.97, H;5.06, N;3.61, S;8.48

IR $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ (Nujol): 3408, 3305, 1751, 1325, 1161, 1134

NMR (δ ppm) (CDCl₃): 2.97 (dd, J=7.0, 13.8Hz, 1H), 3.14 (dd, J=5.2,

14.0Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 7.03-7.78 (m, 14H)

$[\alpha]_D: -4.0 \pm 0.4 (c=1.000\%, 25^\circ\text{C}, \text{MeOH})$

第3工程

第2工程で得た化合物 Ia-1-1'' 1.0g (2.62mmol) のジクロロメタン 20ml 溶液にオキサリルクロリド 0.33ml (3.93mmol)、ジメチルホルムアミド 1 滴を加え室温 1 時間攪拌した。減圧濃縮後、テトラヒドロフラン 10ml に溶解させた。一方、ヒドロキシルアミン塩酸塩 911mg (13.1mmol) を、炭酸水素ナトリウム 1.54g (18.34mmol) を含むテトラヒドロフラン 10ml、水 10ml 混液中で氷冷下に 5 分間攪拌した。これに前記の酸クロリドのテトラヒドロフラン溶液を加え 30 分間攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄、減圧濃縮し、残渣 969mg (化合物 Ia-1) を得た。収率 93.3%。

第4工程

第2工程で得た化合物 Ia-1-1'' 2.0g (5.24mmol) のジメチルホルムアミド 20ml 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールハイドレート

0.7g(5.24mmol)、N-メチルモルホリン 2.9ml(26.2mmol)、1-エチル-3-(3-ジイソプロピルアミノ)カルボジイミド塩酸塩(8mmol)、次いで O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 1.67g(10.48mmol)を加え室温にて 6 時間攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルで抽出、2N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/ヘキサン=1/1 にて溶出する部分を集め、ジクロロメタン/ヘキサンより再結晶し、化合物 XVI-1 2.04g を得た。収率 80%。融点 171-173℃。

元素分析値(%) C 28 H 26 N 2 O 4 S

計算値:C;69.12, H;5.39, N;5.76, S;6.59

実測値:C;68.85, H;5.46, N;5.76, S;6.78

IR ν max(cm^{-1})(Nujol):3248, 1661, 1594, 1333, 1163

NMR(δ ppm)(CDCl_3):2.85-3.60 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.77 (ABq-Apart, J=11.4Hz, 1H), 4.82 (ABq-Bpart, J=11.4Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 6.95-7.70 (m, 19H)

$[\alpha]_D$: -40.2 \pm 1.6(c=0.505%, 25℃, DMSO)

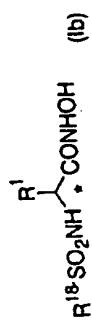
第 5 工程

第 4 工程で得た化合物 XVI-1 1.97g をメタノール/酢酸エチル=1/1 の 60ml 混液に溶解させ、10%パラジウム-炭素 200mg と共に 3.5 時間水添した。触媒を濾去後、減圧濃縮し残渣をジクロロメタン/ヘキサンより再結晶し、化合物 Ib-1.1 1.35g を得た。収率 84.4%。

実施例 2 ~ 9 1

実施例 1' と同様にして表 1 ~ 2 2 に示す化合物を合成した。

表 1



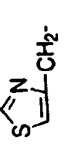

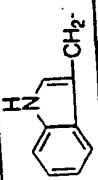
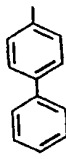
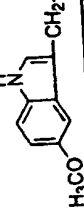
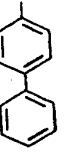
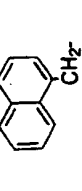
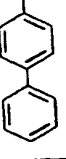
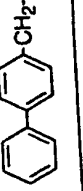
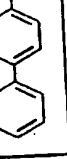
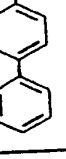
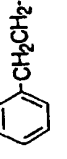
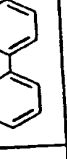
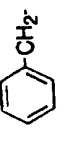
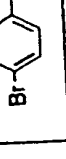
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO |
|------------|---|---|----------------------------|---|--|
| 2 |  |  | RS 173 > | 3258, 1650, 1377, 1348, 1163 (Nujol) | 2.87(dd, J=5.6, 14.2Hz, 1H), 2.98(dd, J=8.4, 14.2Hz, 1H), 4.02(dd, J=2.2, 8.6Hz, 1H), 7.24(d, J=2.0Hz, 1H), 8.83(d, J=2.2Hz, 1H) |
| 3 |  |  | R 203-206 | 3403, 3386, 3265, 1673, 1320, 1162 (Nujol) | 2.72(dd, J=7.2, 13.8Hz, 1H), 2.97(dd, 7.0, 14.8Hz, 1H), 3.81(m, 1H), |
| 4 |  |  | RS — | — | — |
| 5 |  |  | RS 124-126 | 3277, 1689, 1397, 1322, 1159, | 3.12(dd, J=10.3, 14.3Hz, 1H), 3.89(dd, J=3.3, 13.5Hz, 1H), 4.20(m, 1H), 5.90 (brs, 1H) |
| 6 |  |  | R 139-141 | 3262, 1663, 1322, 1157, | 2.67(dd, J=9.2, 13.1Hz, 1H), 2.84(dd, J=5.3, 13.5Hz, 1H), 3.82(m, 1H) |
| 7 | CF ₃ CH ₂ - |  | R 167-169 | 3265, 1676, 1642, 1337, 1161 (Nujol) | 2.2-2.7(m, 2H), 3.99(t, J=7.0Hz, 1H) |
| 8 |  |  | RS 172-173 | 3403, 3261, 1669, 1321, 1160 | 1.68(m, 2H), 2.37(m, 2H), 3.64(t, J=6.9Hz, 1H) |
| 9 |  |  | R 144-146 | 3700-2200br, 3264, 1635, 1342, 1164, | 2.61(dd, J=9.4, 13.8Hz, 1H), 2.78(dd, J=6.0, 13.8Hz, 1H), 3.78(m, 1H), 7.43 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.60(d, J=8.2Hz, 2H), |

表 2

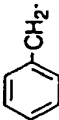
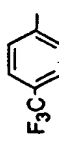
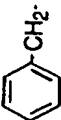
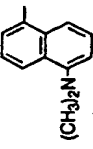

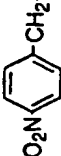
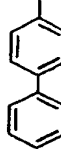
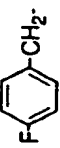
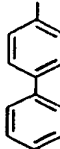

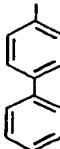
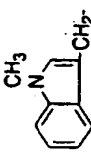
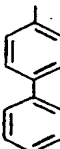
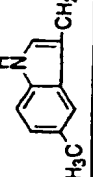
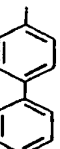
| $\text{R}^1\text{-SO}_2\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^2)\text{-CONHOH} \quad (\text{Ib})$ | | | | | | |
|---|---|---|----|-----------------------|---|--|
| 実施例 No. | R ¹ | R ² | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO |
| 10 |  |  | R | 116-118 | 3600-2400br, 3257, 1743, 1721, 1323, 1132, | 2.60-2.82(m, 2H), 3.84(m, 1H), 7.00- 7.18(m, 5H), 7.62-7.80(m, 4H), |
| 11 |  |  | R | 91-92 | 3700-2100br, 3176, 1684, 1320, 1143, | 2.70-2.93(m, 2H), 2.82(s, 6H), 3.75(m, 1H), |
| 12 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 178-179 | 3268, 1632, 1598, 1336, 1162 | 0.71(d, J=6.8Hz, 3H), 0.74(d, J=5.4Hz, 3H), 1. 73(m, 1H), 1.73(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.82(s, 3 H), 7.05(d, J=9.0Hz, 2H), 7.69(d, J=9.0Hz, 2H) |
| 13 |  |  | RS | 184-185 | 3257, 1662, 1516, 1344, 1322, 1160, | 2.80(dd, J=10.0, 13.8Hz, 1H), 2.92(dd, J=5.0, 12.8Hz, 1H), 3.90(dd, J=5.4, 9.6Hz, 1H), |
| 14 |  |  | RS | 128-130 | 3258, 1669, 1509, 1322, 1157 | 2.62(dd, J=9.9, 13.5Hz, 1H), 2.78(dd, J=5.8, 13.0Hz, 1H), 3.77(t, J=6.2Hz, 1H), |
| 15 |  |  | R | 165-166 | 3278, 2920, 1632, 1337, 1161 | 0.50-1.62(m, 13H), 3.56(l, J=7.4Hz, 1H) |
| 16 |  |  | RS | 172-173 | 3272, 1631, 1332, 1161 | 2.71(dd, J=7.9, 14.2Hz, 1H), 2.94(dd, J=6.9, 14.2Hz, 1H), 3.57(s, 3H), 3.83 (dd, J=7.0, 7.4Hz, 1H) |
| 17 |  |  | RS | 144-146 | 3404, 1670, 1320, 1159 | 2.25(s, 3H), 2.67(dd, J=7.5, 14.2Hz, 1H), 2.95(dd, J=7.7, 14.6Hz, 1H), 3.81(dd, J=6.2, 14.2Hz, 1H) |

表 3

$$R^{18}SO_2NH\overset{R^1}{\underset{|}{C}}CONHOH \quad (Ib)$$

| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO |
|------------|----------------|-----------------|----|-----------------------|--|--|
| 18 | | | RS | — | 3420, 1670, 1592, 1321, 1159 | 2.72(dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H), 2.90(dd, J=6.2, 14.2Hz, 1H), 3.82(m, 1H) |
| 19 | | | RS | — | — | — |
| 20 | | | RS | 154-158 | 3186, 1593, 1480, 1379 | 2.68(dd, J=9.8, 13.7Hz, 1H), 2.79(dd, J=5.6, 12.8Hz, 1H), 3.85(t, J=7.0Hz, 1H), |
| 21 | | | RS | 111-115 | 3700-2400br, 3252, 1668, 1326, 1160 | 3.22-3.38(m, 2H), 4.17-4.24(m, 2H), 7.80(d, J=8.0Hz, 2H), 7.96(d, J=6.4 Hz, 2H) |
| 22 | | | RS | — | 3455, 3362, 1672, 1398, 1162 | 3.86(d, J=3.6Hz, 1H), 4.91 (d, J=3.6Hz, 1H) |
| 23 | | | R | 196-197 | 3404, 3315, 1669, 1594, 1316, 1162 | 4.88(d, J=9.4Hz, 1H), 8.74(d, J=9.4Hz, 1H), 8.98(s, 1H), 10.92(s, 1H) |
| 24 | | | R | 197-199 | 3700-2400(br), 3473, 1675, 1310, 1152 | 2.69(dd, J=7.6, 13.5Hz, 1H), 2.93(dd, J=7.6, 13.5Hz, 1H), 3.77(t, J=7.6Hz, 1H), (CD ₃ OD) |
| 25 | | | R | 201-202 | 3700-2200(br), 3278, 1706, 1645, 1322, 1162 | 2.74(dd, J=8.3, 13.5Hz, 1H), 2.95(dd, J=6.5, 13.5Hz, 1H), 3.87(dd, J=6.5, 8.3Hz, 1H), (CD ₃ OD) |

表 4



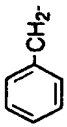
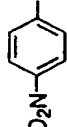
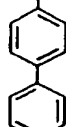
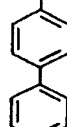
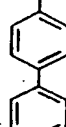

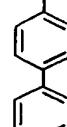
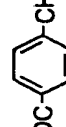
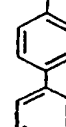
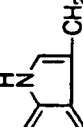
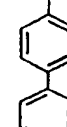
| $R^{18}\text{-SO}_2\text{NH}\overset{R^1}{\underset{ }{\text{C}}}\text{CONHOH} \quad (\text{Ib})$ | | | | | | | |
|---|---|---|---|-----------------------|--|--|--|
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO | |
| 26 |  |  | R | 63-65 | 3700-2200(br), 3362, 1670, 1590, 1336, 1152 | 2.60(dd, J=9.0, 13.8Hz, 1H), 2.79(dd, J=9.3, 13.8Hz, 1H), 3.76(m, 1H) | |
| 27 |  |  | R | 70-71 | 3700-2200br, 3372, 1674, 1531, 1348, 1310, 1161 | 2.66(dd, J=9.5, 13.6Hz, 1H), 2.79(dd, J=5.4, 13.6Hz, 1H), 3.84(m, 1H), 7.73(A ₂ B ₂ Q, J=8.9Hz, 2H), 8.20(A ₂ B ₂ Q, J=8.9Hz, 2H), 8.72(d, J=9.0Hz, 1H), 8.86(s, 1H), 10.7(s, 1H) | |
| 28 | HOOC-CH ₂ - |  | R | - | - | - | |
| 29 | HOOC-CH ₂ -CH ₂ - |  | R | - | - | - | |
| 30 | HOCH ₂ - |  | R | 192-193 | 3700-2400(br), 3392, 1667, 1320, 1161 | 3.29(dd, J=5.7, 10.7Hz, 1H), 3.43(dd, J=8.4, 10.7Hz, 1H), 3.62(m, 1H), 7.85(A ₂ B ₂ Q, J=8.7Hz, 2H), 7.88(A ₂ B ₂ Q, J=8.7Hz, 2H), 7.98(d, J=7.8Hz, 1H), 10.61(s, 1H) | |
| 31 |  -CH ₂ OCH ₂ - |  | R | 69-70 | 3700-2200(br), 1671, 1329, 1163 | 2.69(dd, J=7.6, 13.5Hz, 1H), 2.93(dd, J=7.6, 13.5Hz, 1H), 3.77(t, J=7.6Hz, 1H), (CD ₃ OD) | |
| 32 | HOOC-  -CH ₂ - |  | R | - | - | - | |
| 33 |  -CH ₂ - |  | R | 160-162 | 3401, 3260, 1673, 1316, 1165 | 2.66(dd, J=7.5, 13.4Hz, 1H), 2.96(dd, J=7.6, 14.2Hz, 1H), 3.81(m, 1H) | |

表 5

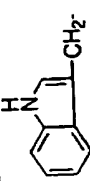
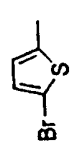
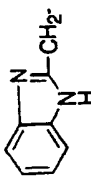
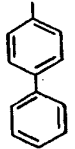
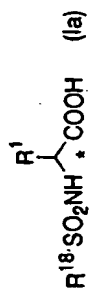
| $R^1-CH(SO_2NH-R^1)-CONHCH_2OH \quad (Ib)$ | | | | | | |
|--|---|---|----|-----------------------|--|--|
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1'} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO |
| 3 4 |  |  | R | - | - | - |
| 3 5 |  |  | RS | 141-145 | 3700-2400(br), 1672, 1443, 1327, 1094 | 2.84-3.21(m, 2H), 4.29(m, 1H) |

表 6




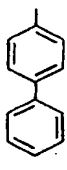
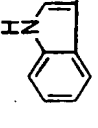
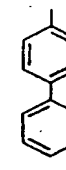
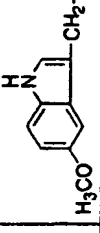
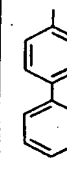
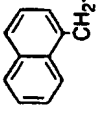
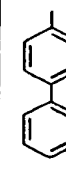
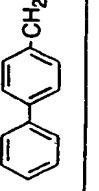
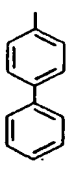
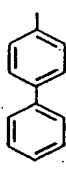

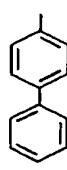
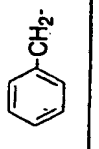
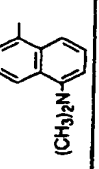
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1R} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO |
|------------|---|---|----|-----------------------|--|--|
| 2 |  |  | RS | 159-161 | 3276, 2503br, 1897br, 1724, 1344, 1170(Nujol) | 2.95(dd, J=9.0, 14.0Hz, 1H), 3.12(dd, J=5.4, 14.0Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 7.29(d, J=2.0Hz, 1H), 8.34(d, J=8.6Hz, 1H), 8.88(d, J=2.0Hz, 1H), 12.79(br, 1H) |
| 3 |  |  | R | 227-229 | 3386, 3305, 1747, 1363, 1323, 1161, 1135(Nujol) | 2.88(dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H), 3.09(dd, J=6.0, 14.0Hz, 1H), 3.91(m, 1H), 8.23(m, 1H), 10.79(s, 1H), 12.70(br, 1H) |
| 4 |  |  | RS | 181-189 | 2400-3700(br), 1734, 1484, 1327, 1160 | 2.75-3.06(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.90(m, 1H) |
| 5 |  |  | RS | 198-200 | 3446, 3065, 1594, 1397, 1303, 1154, 1094 | 3.17(dd, J=7.4, 13.8Hz, 1H), 3.57(dd, J=5.5, 13.9Hz, 1H), 3.80(t, J=5.6Hz, 1H), 8.11(d, J=7.4Hz, 1H) |
| 6 |  |  | R | 213-215 | 3184, 1723, 1337, 1317, 1156 | 2.77(dd, J=9.7, 13.7Hz, 1H), 3.03(dd, J=4.9, 13.3Hz, 1H), 3.93(m, 1H), 8.38(d, J=8.8Hz, 1H) |
| 7 | CF ₃ CH ₂ - |  | R | 176-177 | 3276, 1706, 1344, 1260, 1165 | 2.40-2.90(m, 2H), 4.05(m, 1H), 8.51(d, J=9.0Hz, 1H), 13.2(br, 1H) |
| 8 |  |  | RS | 153-156 | 3289, 1739, 1326, 1159, 1089 | 1.83(m, 2H), 2.52(m, 2H), 3.70(m, 1H), 8.32(d, J=9.0Hz, 1H) |
| 11 |  |  | R | 103-105 | 2200-3700br, 3439, 3288, 1725, 1329, 1143 | 2.86(m, 1H), 2.87(s, 6H), 2.98(dd, J=5.1, 13.8Hz, 1H), 4.15(m, 1H), 5.54(m, 1H) |

表 7

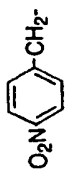
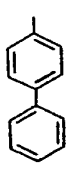
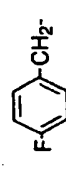
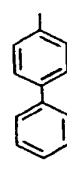
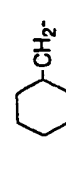
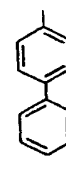
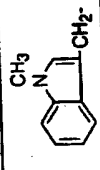
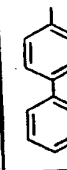
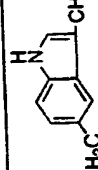
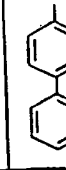
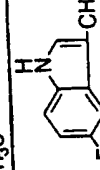
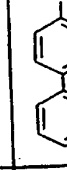
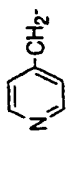
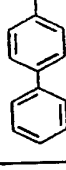
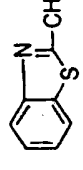
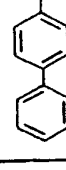
| $\text{R}^1\text{-SO}_2\text{NH-CH(R}^1\text{)-COOH (Ia)}$ | | | | | |
|--|---|---|----------------------------|---|--|
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO |
| 13 |  |  | RS 212-213 | 3113, 1724, 1520, 1345, 1158 | 2.86(dd, J=10.2, 13.2Hz, 1H), 3.14(dd, J=4.5, 13.7Hz, 1H), 4.02(m, 1H), 8.42(d, J=8.4Hz, 1H) |
| 14 |  |  | RS 164-165 | 3426, 3114, 1715, 1509, 1224, 1159 | 2.71(dd, J=9.9, 13.7Hz, 1H), 2.96(dd, J=5.3, 13.5Hz, 1H), 3.89(m, 1H), 8.34(d, J=9.0Hz, 1H) |
| 15 |  |  | R 85-87 | 2919, 1688, 1448, 1335, 1326, 1169 | 0.52-1.72(m, 13H), 3.68(m, 1H), 8.20(br.s, 1H) |
| 16 |  |  | RS 179-183 | 3432, 3294, 1713, 1482, 1341, 1159 | 2.80-3.12(m, 2H), 3.61(s, 3H), 3.94(m, 1H), 8.30(d, J=8.6Hz, 1H) |
| 17 |  |  | RS 115-120 | 3419, 3397, 3291, 1736, 1482, 1336, 1321, 1165 | 2.28(s, 3H), 2.78-3.10(m, 2H), 3.91 (m, 1H), 8.29(d, J=8.3Hz, 1H) |
| 18 |  |  | RS 208-211 | 3407, 3285, 1751, 1735, 1703, 1486, 1321, 1162 | 2.80-3.10(m, 2H), 3.92(m, 1H), 8.29(d, J=8.2Hz, 1H) |
| 20 |  |  | RS 197-205 | 2600-3700br, 1635, 1594, 1335, 1163, 1095 | 2.60-3.04(m, 2H), 3.98(m, 1H) |
| 21 |  |  | RS 196-199 | 2200-3700br, 1713br, 1345, 1125 | 3.24-3.56(m, 2H), 4.34(m, 1H) |

表 8

| $R^{18} \cdot SO_2NH \cdot \overset{R^1}{\underset{ }{\text{C}}} \cdot COOH \quad (Ia)$ | | | | | | | |
|---|---|-----------------|----|-----------------------|--|--|--|
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO | |
| 2 2 | | | RS | 141-143 | 3335, 3246, 1732, 1315, 1152 | 4.10(d, J=3.2Hz, 1H), 5.13(d, J=3.2Hz, 1H) | |
| 2 3 | | | R | 211-214 | 3316, 1734, 1325, 1159(Nujol) | 4.94(d, J=9.4Hz, 1H), 8.80(d, J=9.4Hz, 1H), 13.0(br.s, 1H) | |
| 2 8 | HOOC-CH ₂ - | | R | 171-173 | 3353, 1752, 1326, 1155, 1096 | 2.45(dd, J=6.2, 16.4Hz, 1H), 2.63(dd, J=6.6, 16.4Hz, 1H) | |
| 2 9 | HOOC-CH ₂ -CH ₂ - | | R | 185-187 | 3270, 1709, 1336, 1159, 1093 | 1.68(dd, J=7.9, 14.1Hz, 1H), 1.87(dd, J=6.0, 13.4Hz, 1H), 2.22(t, J=7.2Hz, 2H), 3.80(m, 1H) | |
| 3 0 | HOCH ₂ - | | R | 277-279 | 2200-3700br, 3430, 3292, 1728, 1324, 1162 | 3.51(dd, J=6.0, 12.9Hz, 1H), 3.55(dd, J=5.4, 12.9Hz, 1H), 3.80(m, 1H), 8.06(d, J=8.7Hz, 1H) | |
| 3 1 | | | R | 89-91 | 2200-3700br, 3432, 3289, 1733, 1330, 1165 | 3.54(dd, J=4.8, 9.9Hz, 1H), 3.60(dd, J=5.7, 9.9Hz, 1H), 4.04(m, 1H), 4.39(s, 2H), 8.34(d, J=8.1Hz, 1H) | |
| 3 2 | HOOC-CH ₂ - | | R | >270 | 3319, 3052, 1701, 1317, 1284, 1162 | 2.81(dd, J=9.7, 13.7Hz, 1H), 3.05(dd, J=4.8, 13.4Hz, 1H), 3.96(m, 1H), 8.40(d, J=9.0Hz, 1H), 12.88(br.s, 1H) | |

表 9

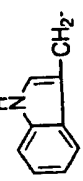
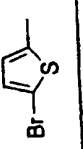
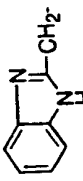
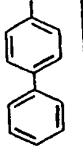
| $R^1-CH(SO_2NH-R^2)-COOH \quad (Ia)$ | | | | | | |
|--------------------------------------|---|---|----------------------------|-----------------------------------|---|--|
| 実施例 No. | R ¹ | R ² | * 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO | |
| 3 4 |  |  | 243-246 | 3420, 1588, 1402, 1324, 1151 | 3.06(dd, J=5.4, 14.4Hz, 1H), 3.14(dd, J=5.1, 14.4Hz, 1H), 3.65(t, J=5.4Hz, 1H), 6.92(m, 1H), 10.72(s, 1H) | |
| 3 5 |  |  | 151-156 | 2200-3700br, 1734, 1334, 1161 | 3.17-3.50(m, 2H), 4.51(m, 1H) | |

表 10

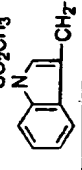
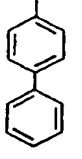
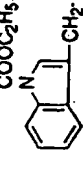
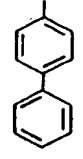
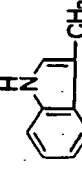
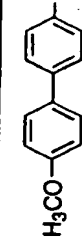
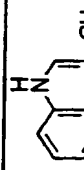
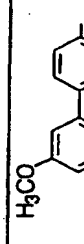
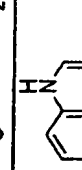
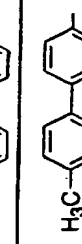
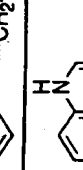
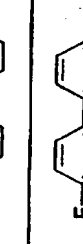
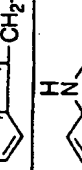
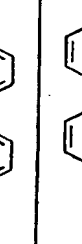
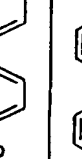
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1*} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|----|-----------------------|-----------------------------------|---|
| 36 |  |  | RS | >145 | 1726, 1354 1326, 1161 | — |
| 37 |  |  | RS | — | 1732, 1594 1404, 1155 | — |
| 38 |  |  | R | 188-190 | 1607, 1594 1294, 1153 | C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₅ S·0.5H ₂ O Calc. C:62.73 H:5.04 N:6.10 S:6.98 Foun. C:62.75 H:5.08 N:6.31 S:7.05 |
| 39 |  |  | R | 90-93 | 1724, 1594 1326, 1159 | C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₅ S·0.8H ₂ O Calc. C:62.00 H:5.12 N:6.03 S:6.90 Foun. C:62.03 H:5.06 N:6.08 S:6.82 |
| 40 |  |  | R | 149-152 | 1685, 1349 1166 | — |
| 41 |  |  | R | 104-107 | 1725, 1599 1372, 1173 | — |
| 42 |  |  | R | 167-169 | 1745, 1653 1391, 1147 | — |
| 43 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 155-157 | 1714, 1594 1334, 1166 | C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ S·0.1CF ₃ COOH Calc. C:59.99 H:5.58 N:4.06 S:9.30 Foun. C:60.37 H:5.74 N:4.13 S:9.76 |

表 1 1

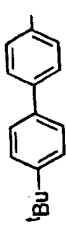
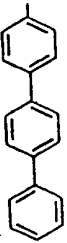
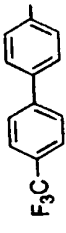
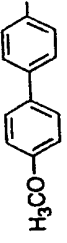
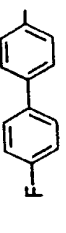
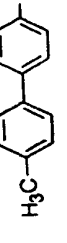
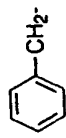
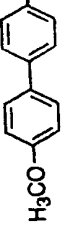
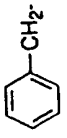
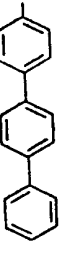
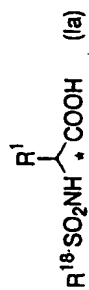
| $\text{R}^{18}\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^{18})-\text{COOH} \quad (\text{Ia})$ | | | | | | |
|--|---|---|---|-----------------------|-----------------------------------|---|
| 实施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
| 4 4 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 196-197 | 1724, 1340 1328, 1167 | C ₂₁ H ₂₇ NO ₄ S·0.3H ₂ O Calc. C:63.87 H:7.04 N:3.55 S:8.12 Foun.C:63.84 H:6.86 N:3.42 S:8.01 |
| 4 5 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 241-243 | 1734, 1719 1324, 1160 | C ₂₃ H ₂₃ NO ₄ S·0.3H ₂ O Calc. C:66.58 H:5.73 N:3.38 S:7.73 Foun.C:66.45 H:5.52 N:3.24 S:7.56 |
| 4 6 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 157-159 | 1670, 1375 1148 | — |
| 4 7 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 175-176 | 1717, 1694 1349, 1165 | — |
| 4 8 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 145-147 | 1634, 1334 1158 | C ₁₇ H ₁₈ FNO ₄ S Calc. C:58.11 H:5.16 F:5.41 N:3.99 S:9.12 Foun.C:58.11 H:5.17 F:5.86 N:3.92 S:9.69 |
| 4 9 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 183-186 | 1681, 1319 1162 | — |
| 5 0 |  |  | R | 183-184 | 1725, 1340 1159 | — |
| 5 1 |  |  | R | 224-226 | 1750, 1324 1159 | C ₂₇ H ₂₃ NO ₄ S·0.7H ₂ O Calc. C:68.98 H:5.23 N:2.98 S:6.82 Foun. C:69.08 H:5.09 N:2.91 S:6.73 |

表 1 2



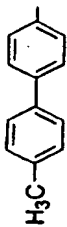
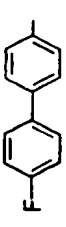
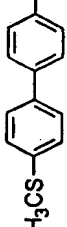
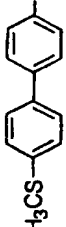

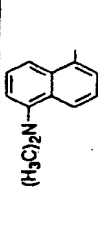
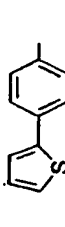
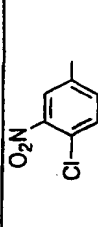
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1M} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|-------------------------------------|---|---|-----------------------|-----------------------------------|---|
| 5 2 | |  | R | 157-160 | 1685, 1349 1166 | - |
| 5 3 | |  | R | 111-112 | 1691, 1567 1390, 1159 | - |
| 5 4 | |  | R | 194-195 | 1749, 1592 1323, 1164 | - |
| 5 5 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 197-199 | 1746, 1337 1164 | C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ S ₂ ·0.2H ₂ O Calc. C:56.43 H:5.63 N:3.66 S:16.74 Foun. C:56.74 H:5.67 N:3.86 S:16.35 |
| 5 6 | |  | R | 108-110 | 1649, 1337 1165 | - |
| 5 7 | |  | R | 187-190 | 1588, 1308 1141 | - |
| 5 8 | |  | R | 239-243 | 1744, 1592 1323, 1160 | C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂ ·0.3H ₂ O Calc. C:58.40 H:4.34 N:6.45 S:14.85 Foun. C:58.40 H:4.44 N:6.58 S:14.57 |
| 5 9 | |  | R | 222-224 | 1751, 1734 1537, 1347 1172 | C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₆ S·0.3H ₂ O Calc. C:47.48 H:3.44 Cl:8.39 N:9.65 S:7.52 Foun. C:47.57 H:3.43 Cl:8.26 N:9.79 S:7.47 |

表 1 3

$$R^1-SO_2NH-CH(R^1)-CONHOH \quad (1b)$$

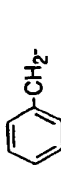
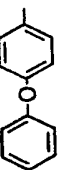
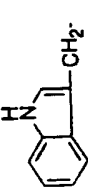

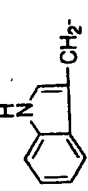
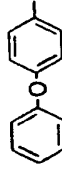
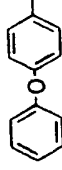
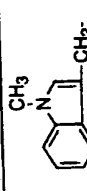
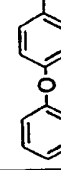
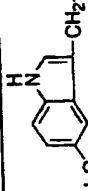
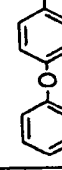
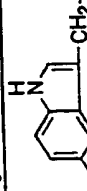
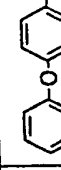
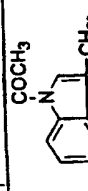
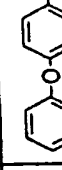
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹ R | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO |
|------------|---|---|----|-----------------------|---|--|
| 6 0 |  |  | R | foam | 3700-2400br, 3277, 1669, 1325, 1152 | 2.60(dd, J=8.7, 13.7Hz, 1H), 2.79(dd, J=6.0, 13.7Hz, 1H), 3.75(ddd, J=6.0, 8.7, 9.0, 1H), 6.94(d, J=8.9Hz, 2H) |
| 6 1 |  |  | R | 115-118 | 3302, 1667, 1324, 1153(Nujol) | 2.71(dd, J=7.0, 14.4Hz, 1H), 2.96(dd, J=7.0, 14.2Hz, 1H), 3.78(t, J=7.6Hz, 1H) |
| 6 2 |  |  | S | — | 3408, 1670, 1582, 1325, 1153 | 2.71(dd, J=7.9, 14.4Hz, 1H), 2.96(dd, J=7.6, 14.4Hz, 1H), 3.78(ddd, J=7.2, 7.3Hz, 1H) |
| 6 3 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 149-151 | 3268, 1634, 1584, 1336, 1157 | 0.76(d, J=6.6Hz, 6H), 1.77(m, 1H), 3.26(m, 1H) |
| 6 4 |  |  | RS | — | 3314, 1669, 1582, 1420, 1328, 1154 | 2.71(dd, J=7.9, 14.2Hz, 1H), 2.93(dd, J=6.5, 14.3Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 3.78 (dd, J=7.1, 7.2Hz, 1H) |
| 6 5 |  |  | RS | — | 3405, 1671, 1582, 1487, 1324, 1154 | 2.34(s, 3H), 2.65(dd, J=7.8, 14.1Hz, 1H), 2.93(ddd, J=7.6, 14.4Hz, 1H), 3.75(ddd, J=6.8, 7.7Hz, 1H) |
| 6 6 |  |  | RS | — | 3317, 1670, 1582, 1488, 1323, 1153 | 2.71(dd, J=8.9, 14.4Hz, 1H), 2.89(dd, J=6.6, 14.4Hz, 1H), 3.75(ddd, J=6.5, 6.8Hz, 1H) |
| 6 7 |  |  | RS | — | 3421, 1702, 1676, 1582, 1354, 1328, 1153 | 2.54(s, 3H), 2.69-2.89(m, 2H), 3.87 (m, 1H) |

表 1 4


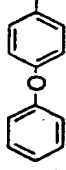
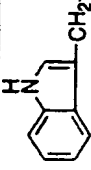
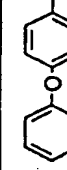
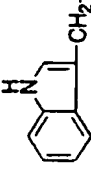
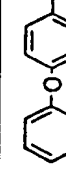
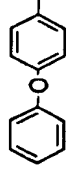
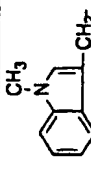
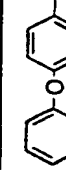
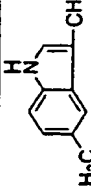
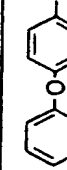
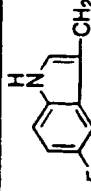
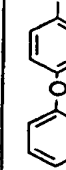
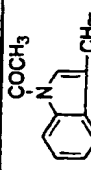
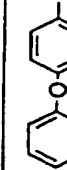
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO |
|------------|---|---|----|-----------------------|---|--|
| | | | | | | |
| 6 0 |  |  | R | 108-109 | 2400-3600br, 3345, 3213, 1735, 1700, 1346, 1163 | 2.72(dd, J=8.7, 13.6Hz, 1H), 2.94(dd, J=5.6, 13.6Hz, 1H), 3.84(ddd, J=5.6, 8.7, 8.7Hz, 1H), 8.23(d, J=8.7Hz, 1H) |
| 6 1 |  |  | R | 82-87 | 3410, 3276, 1724, 1582, 1488, 1331, 1152(Nujol) | 2.88(dd, J=7.4, 15.2Hz, 1H), 3.07(dd, J=6.2, 14.4Hz, 1H), 3.83(m, 1H), 8.08(m, 1H), 10.80(s, 1H), 12.70(br, 1H) |
| 6 2 |  |  | S | foam | 3412, 1724, 1582, 1488, 1332, 1152 | 2.81-3.12(m, 2H), 3.88(m, 1H), 8.19(d, J=8.4Hz, 1H) |
| 6 3 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 137-138 | 3154, 1720, 1688, 1583, 1488, 1251 | 0.89(d, J=7.0Hz, 3H), 0.98(d, J=6.8Hz, 3H), 2.12(m, 2H), 3.80(dd, J=4.7, 9.7Hz, 1H), 5.17(d, J=9.6Hz, 1H) |
| 6 4 |  |  | RS | - | 3273, 1724, 1582, 1487, 1331, 1198, 1153 | 2.78-3.10(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.86(m, 1H) |
| 6 5 |  |  | RS | - | 3409, 3281, 1725, 1582, 1331, 1197, 1153 | 2.34(s, 3H), 2.75-3.08(m, 2H), 3.86(m, 1H), 8.19(d, J=8.4Hz, 1H) |
| 6 6 |  |  | RS | - | 3415, 1725, 1582, 1488, 1329, 1196, 1174, 1152 | 2.78-3.08(m, 2H), 3.85(m, 1H), 8.18(d, J=8.6Hz, 1H) |
| 6 7 |  |  | RS | 238-237 | 3296, 1742, 1647, 1604, 1581, 1342, 1334, 1152 | 2.55(s, 3H), 2.79-3.11(m, 2H), 3.98(m, 1H) |

表 1 5

| $\text{R}^{1\text{b}}\text{-SO}_2\text{NH}\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{COOH} \end{array} \quad (\text{Ia})$ | | | | | | |
|--|----------------|-----------------|----|-----------------------|-----------------------------------|---|
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1a} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
| 68 | | | R | >240 | 1608, 1590 1507, 1232 1157 | — |
| 69 | | | RS | — | 1735, 1583 1362, 1171 | C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₇ S ₂ Calc. C: 56.02 H: 4.31 N: 5.44 S: 12.46 Found. C: 55.75 H: 4.40 N: 5.41 S: 12.21 |
| 70 | | | RS | — | 1733, 1583 1150 | — |

表 1 6


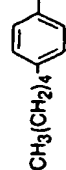
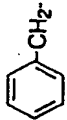
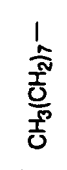
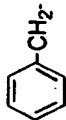

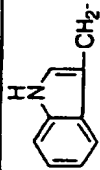
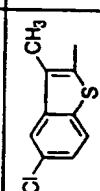
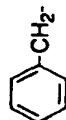

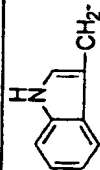
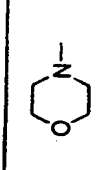
| $R^1 \text{SO}_2 \text{NH} \text{---} \text{CH}(\text{R}') \text{CONHOH} \quad (\text{Ib})$ | | | | | | |
|---|---|---|---|-----------------------|---|--|
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1R} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO |
| 7 1 |  |  | R | 129-131 | 3700-2400br, 3247, 1636, 1337, 1160 | 0.90(t, J=6.8Hz, 3H), 1.22-1.40(m, 4H), 1.52-1.67(m, 2H), 2.62(t, J=7.7Hz, 2H), 2.86(dd, J=8.4, 13.7Hz, 1H), 3.02(dd, J=5.7, 13.7Hz, 1H) (CDCl ₃) |
| 7 2 |  |  | R | oil | 3700-2400br, 1663, 1320, 1145 (film) | 0.87(t, J=6.3Hz, 3H), 2.50(t, J=7.4Hz, 2H), 2.76(dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H), 2.87(dd, J=5.8, 14.0Hz, 1H), 3.84(dd, J=5.8, 9.6Hz, 1H), |
| 7 3 |  |  | R | oil | 3600-2400br, 3262, 1673, 1321, 1142 (CHCl ₃) | 0.79(t, J=7.0Hz, 3H), 2.32-2.56(m, 2H), 2.92(m, 1H), 3.26(m, 1H), |
| 7 4 |  |  | R | — | — | — |
| 7 5 |  |  | R | 85-86 | 3700-2200(br), 3262, 1639, 1332, 1156 | 2.80(m, 1H), 2.96(m, 1H), 3.94(s, 2H), 3.86(m, 1H), 6.80-7.52(m, 10H), 7.08(A ₂ B ₂ , J=7.5Hz, 2H), 7.42(A ₂ B ₂ , J=7.5Hz, 2H) (CDCl ₃) |
| 7 6 |  |  | R | — | — | — |

表 1 7

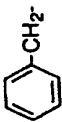
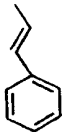
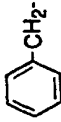
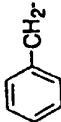
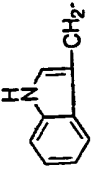
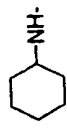
| <div>$\text{R}^1\text{-SO}_2\text{NH-CH(R}^2\text{)-CONHOH} \quad (\text{Ib})$</div> | | | | | | |
|---|---|---|---|-----------------------|--|---|
| 実施例 No. | R ¹ | R ² | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm-1) (KBr) | ¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO |
| 7 7 |  |  | R | 138-139 | 3700-2400(br), 3312, 1629, 1329, 1144 | 2.79(dd, J=8.5, 13.4Hz, 1H), 2.89(dd, J=6.0, 13.4Hz, 1H), 3.81(dd, J=6.0, 8.5Hz, 1H), 6.55(d, J=15.5Hz, 1H) |
| 7 8 |  |  | R | 69-70 | 3700-2200(br), 1670, 1318, 1152 | 2.78(dd, J=8.6, 13.4Hz, 1H), 2.91(dd, J=6 .0, 13.4Hz, 1H), 3.92(ABq, J=13.5Hz, 1H) 3.90(m, 1H), 9.01(s, 1H), 10.78(s, 1H) |
| 7 9 |  |  | R | - | - | - |

表 1 8


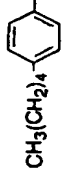
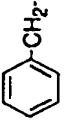
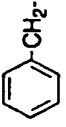
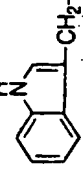
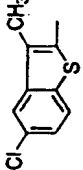
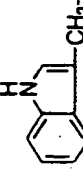
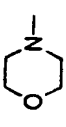

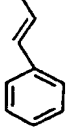
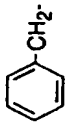
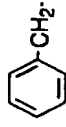
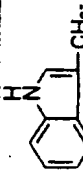
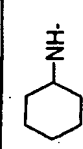
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1*} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO |
|------------|---|--|---|-----------------------|--|--|
| 7 1 |  |  CH ₃ (CH ₂) ₄ — | R | 121-122 | 2300-3700br, 3426, 3318, 1713, 1330, 1159 | 0.89(t, J=6.7Hz, 3H), 2.62(t, J=7.6Hz, 2H), 2.96(d, J=7.0, 13.9Hz, 1H), 3.10(dd, J=5.4, 13.9Hz, 1H), 4.19(dt, J=6.9, 8.2Hz, 1H), 5.30(d, J=8.2Hz, 1H). |
| 7 2 |  | CH ₃ (CH ₂) ₇ — | R | oil | 2400-3600br, 3340, 1736, 1334, 1142(CHCl ₃) | 0.88(t, J=6.9Hz, 3H), 2.55-2.73(m, 2H), 2.97(d, J=8.4, 13.9Hz, 1H), 3.25(dd, J=4.8, 13.9Hz, 1H), 4.35(m, 1H), 4.96(d, J=9.6Hz, 1H) (CDCl ₃) |
| 7 3 |  | CH ₃ (CH ₂) ₃ — | R | 89-90 | 2300-3700br, 3240, 1725, 1341, 1144 | 0.84(t, J=7.1Hz, 3H), 2.57-2.70(m, 2H), 2.97(d, J=8.4, 13.9Hz, 1H), 3.25(dd, J=4.8, 13.9Hz, 1H), 4.35(m, 1H), 4.96(d, J=9.6Hz, 1H) (CDCl ₃) |
| 7 4 |  |  Cl— | R | >250 | 3421, 1580, 1333, 1421, 1153 | 2.41(s, 3H), 3.01(dd, J=6.0, 14.4Hz, 1H), 3.12(dd, J=4.5, 14.4Hz, 1H), 3.67(t, J=5.4Hz, 1H), 6.79(m, 1H), 6.89(m, 1H), 10.59(s, 1H) |
| 7 6 |  |  | R | foam | 3413, 1594, 1456, 1416, 1157 | 3.03(dd, J=6.5, 15.1Hz, 1H), 3.15(dd, J=4.7, 14.1Hz, 1H), 3.64(t, J=5.1Hz, 1H), 10.68(s, 1H) |
| 7 7 |  |  | R | — | 2400-3700br, 3252, 1765, 1725, 1301, 1140 | 2.81(dd, J=9.2, 13.7Hz, 1H), 3.03(dd, J=5.4, 13.7Hz, 1H), 3.94(dt, J=5.4, 9.2Hz, 1H), 6.66(d, J=15.2Hz, 1H), 7.16(d, J=15.2Hz, 1H), 8.01(d, J=9.2Hz, 1H) |
| 7 8 |  |  | R | — | 2200-3700br, 3268, 1726, 1321, 1152(film) | 2.81(dd, J=9.2, 13.7Hz, 1H), 3.00(dd, J=5.6, 13.7Hz, 1H), 4.01(ABq, J=13.7Hz, 2H), 4.01(m, 1H), 7.65(d, J=8.3Hz, 1H) |
| 7 9 |  |  | R | — | 3413, 2931, 1720, 1585, 1455, 1421, 1313, 1144 | 0.90-1.68(m, 9H), 1.78(m, 1H), 2.74(m, 1H), 3.00-3.20(m, 2H), 3.77(m, 1H), 6.45(br.s, 1H), 6.77(br.s, 1H) |

表 1 9

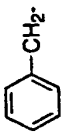
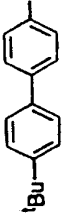
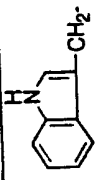
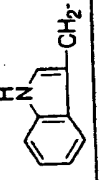
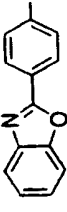
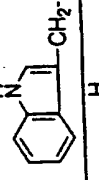
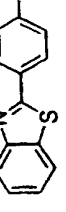
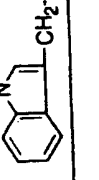
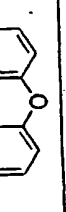
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1,2} | * | R ¹ R ^{1,2} -SO ₂ NH-CH(R ¹)-COOH (Ia) | | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|--|--|---|--|--|-----------------------------------|--|
| | | | | 熔点 (分解点) m.pt.(°C) | | | |
| 8 0 |  |  | R | 153-155 | | 1704, 1596 1349, 1164 | — |
| 8 1 |  | n-C ₈ H ₁₇ - | R | >130 | | 1576, 1356 1139 | — |
| 8 2 |  |  | R | 128-130 | | 1732, 1342 1167 | C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₅ S•1.3H ₂ O Calc. C:59.45 H:4.49 N:8.67 S:6.61 Found. C:59.43 H:4.45 N:8.59 S:6.58 |
| 8 3 |  |  | R | 210-214 | | 1745, 1590 1316, 1157 | — |
| 8 4 |  |  | R | 198-200 | | 1594, 1456 1200, 1188 | — |

表 2 0

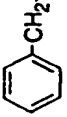
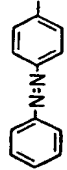
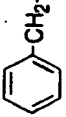
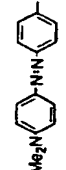

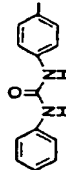
| $R^1-CH_2-CH(R^1)-CONHOH \quad (1b)$ | | | | | | |
|--------------------------------------|---|---|---|-----------------------|--|--|
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1R} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO |
| 8 5 |  |  | R | 157-160 | 3700-2400br, 3273, 1633, 1338, 1166 | 2.65(dd, J=8.9, 13.6Hz, 1H), 2.82(dd, J=6.6, 13.6Hz, 1H), 3.86(m, 1H), 7.75 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.87(d, J=8.7Hz, 2H) |
| 8 6 |  |  | R | 138-142 | 3700-2400br, 2921, 1672, 1314, 1165 | 2.62(dd, J=8.6, 13.5Hz, 1H), 2.81(dd, J=6. 5, 13.6Hz, 1H), 3.09(s, 6H), 3.83(m, 1H), 6 .86(d, J=9.0Hz, 2H), 7.83(d, J=8.8Hz, 2H) |
| 8 7 |  |  | S | 206-207 | 3700-2400(br), 3357, 1686, 1641, 1314, 1155 | 2.57(dd, J=8.3, 13.6Hz, 1H), 2.79(dd, J=8.0, 13.6Hz, 1 H), 3.76(m, 1H), 8.02(d, J=8.7Hz, 1H), 8.80(s, 1H), 8.8 5(d, J=1.7Hz, 1H), 9.06(s, 1H), 10.59(d, J=1.7Hz, 1H) |

表 2 1

$$R^1 \text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{COOH} \quad (\text{Ia})$$

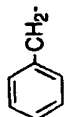
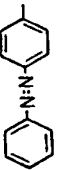
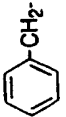
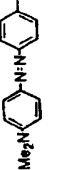
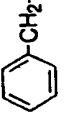
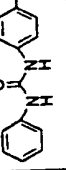
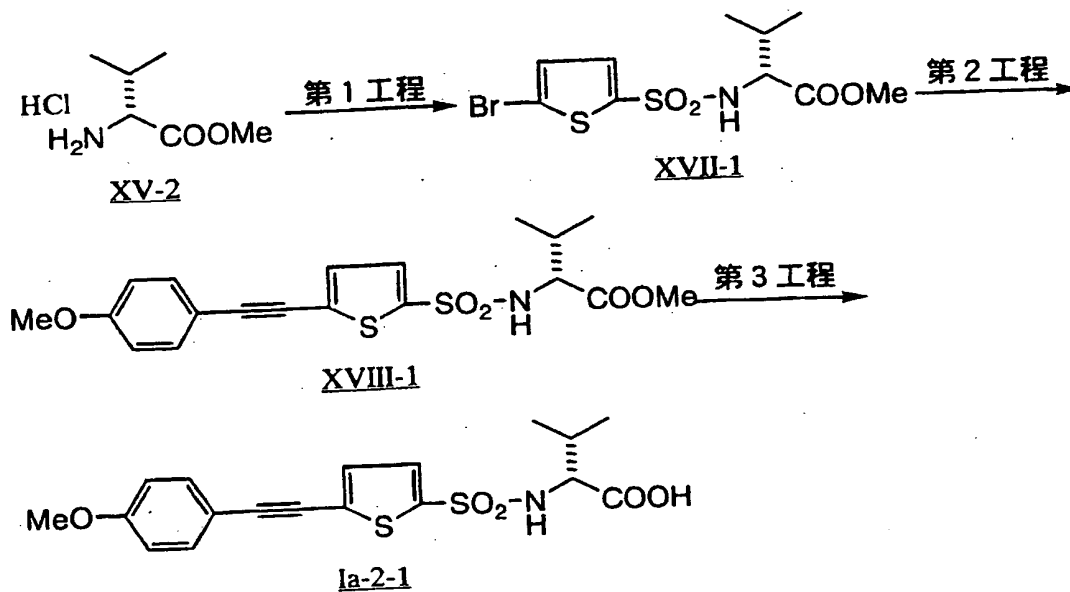
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO |
|------------|---|---|----------------------------|---|--|
| 8 5 |  |  | R 172-174 | 2400-3600br, 3426, 3296, 1698, 1350, 1167 | 2.75(dd, J=9.1, 13.7Hz, 1H), 2.98(dd, J=5.5, 13.7Hz, 1H), 3.96(dd, J=5.5, 9.1, 9.1Hz, 1H), 8.51(d, J=9.1Hz, 1H) |
| 8 6 |  |  | R 93-94 | 2200-3700br, 3431, 1735, 1391, 1154 | 2.74(dd, J=9.1, 13.6Hz, 1H), 2.96(dd, J =5.7, 13.6Hz, 1H), 3.09(s, 6H), 3.93(dt, J=5.7, 9.1Hz, 1H), 8.39(d, J=9.1Hz, 1H) |
| 8 7 |  |  | S 203-204 | 2300-3700br, 3358, 3262, 1718, 1686, 1660, 1313, 1159 | 2.71(dd, J=9.1, 13.7Hz, 1H), 2.93(dd, J=5.6 , 13.7Hz, 1H), 3.84(dt, J=5.6, 9.1Hz, 1H), 8. 11(d, J=9.1Hz, 1H), 8.78(s, 1H), 9.06(s, 1H) |

表 2 2

| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1*} | * | R ¹ -SO ₂ NH-CH(R ¹)-COOH (Ia) | | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|-------------------------------------|-----------------|---|--|--|-----------------------------------|--|
| | | | | 熔点 (分解点) m.pt.(°C) | | | |
| 8 8 | | | R | 103-106 | | 1719, 1390 1229 | - |
| 8 9 | (CH ₃) ₂ CH- | | R | 96-99 | | 1734, 1461 1327, 1158 | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₆ S ₂ ·0.9EtHylether Calc. C:51.63 H:8.10 N:5.85 S:13.38 Found. C:51.23 H:8.17 N:5.87 S:13.11 |
| 9 0 | (CH ₃) ₂ CH- | | R | 110-112 | | 1724, 1325 1168 | C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₆ S ₂ ·0.8EtHylether Calc. C:51.05 H:5.86 N:8.42 S:12.86 Found. C:50.75 H:5.89 N:8.15 S:12.47 |
| 9 1 | | | R | 98-101 | | 1735, 1598 1327, 1185 | C ₂₁ H ₁₉ BrN ₂ O ₆ S ₂ ·0.5CF ₃ COOH Calc. C:44.30 H:3.30 Br:13.40 N:4.70 S:10.75 Found. C:44.62 H:3.52 Br:13.07 N:4.64 S:10.85 |

実施例 9 2 (B 法)



第 1 工程

D-バリンメチルエステル塩酸塩 (XV-2) 755mg (4.5mmol) のジクロロメタン 12ml 溶液に、N-メチルモルホリン 1.49ml ($3 \times 4.5\text{mmol}$)、次いで 5-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロリド 1.24g ($1.05 \times 4.5\text{mmol}$) を氷冷下に加えた。室温にて 15 時間攪拌した後 2N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水、水にて順次洗浄した。芒硝にて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った。酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3 にて溶出する部分を集め、n-ヘキサンにて洗浄し、融点 109-110℃ の目的物 (XVII-1) 1.32g (収率 82%) を得た。

元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4\text{S}_2$ として

計算値 : C; 33.71 H; 3.96 Br; 22.43 N; 3.93 S; 18.00

実験値 : C; 33.75 H; 3.89 Br; 22.43 N; 3.96 S; 17.86

$[\alpha]_D -34.5 \pm 0.7 (c=1.012 \text{ CHCl}_3 \text{ } 25^\circ\text{C})$

IR (CHCl_3 , ν max cm^{-1}) 1737, 1356, 1164, 1138

NMR(CDCl₃, δ ppm): 0.89(d, J=6.8Hz, 3H), 1.00(d, J=6.8Hz, 3H), 2.00(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.83(dd, J=5.2, 10.0Hz, 1H), 5.20(d, J=10.0Hz, 1H), 7.04(d, J=4.1Hz, 1H), 7.32(d, J=4.1Hz, 1H)

第 2 工程

化合物(XVII-1)400mg(1.12mmol)のジメチルホルムアミド 5ml 溶液に 4-メトキシフェニルアセチレン 222mg(1.5 \times 1.12mmol)、ヨウ化銅(I)21mg(0.1 \times 1.12mmol)を加えアルゴンガス雰囲気下に良く脱気した。次いでビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド 39mg(0.05 \times 1.12mmol)、トリエチルアミン 0.47ml(3 \times 1.12mmol)を加え、再度アルゴンガス雰囲気下に良く脱気した。この混合物を 50℃、アルゴン雰囲気下に 1 夜加熱、攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水、水にて順次洗浄する。芒硝乾燥、減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1 にて溶出する部分を集め、酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶し、融点 131-132℃の目的物(XVIII-1)392mg (収率 86%) を得た。

分析値 C₁₉H₂₁NO₅S₂·0.2H₂O として

計算値 : C;55.51 H;5.25 N;3.41 S;15.60

実験値 : C;55.80 H;5.19 N;3.38 S;15.36

IR(KBr, ν max cm⁻¹)3268, 2203, 1736, 1604, 1524, 1348, 1164

NMR(CDCl₃, δ ppm): 0.90(d, J=6.6Hz, 3H), 1.00(d, J=7.0Hz, 3H), 2.00(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.86(dd, J=5.0, 10.2Hz, 1H), 5.21(d, J=10.2Hz, 1H), 6.90(d, J=9.0Hz, 2H), 7.44(d, J=9.0Hz, 2H), 7.12(d, J=4.0Hz, 1H), 7.44(d, J=4.0Hz, 1H)

第 3 工程

化合物(XVII-1)407mg(1mmol)のテトラヒドロフラン 8ml、メタノール

8ml 混合溶液に 1N-苛性ソーダ 5.1ml を加え、60℃にて 6 時間加熱、攪拌した。反応液より減圧濃縮にて有機溶媒を除き、残渣を酢酸エチルで希釈した。クエン酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチル抽出、ブラインにて洗浄した。芒硝乾燥、減圧濃縮し、化合物 (Ia-2-1) 373mg (収率 100%) を得た。

融点：147～148℃

IR(KBr, ν max cm^{-1}): 1710, 1604, 1351, 1216

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

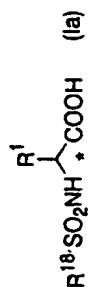
計算値：C; 54.45 H; 4.92 N; 3.53 S; 16.15

実験値：C; 54.39 H; 4.93 N; 3.79 S; 15.96

実施例 9 3 ～ 1 5 6

実施例 9 2 と同様にして表 2 3 ～ 3 0 に示す化合物を合成した。

表 2 3



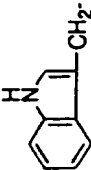

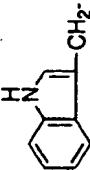
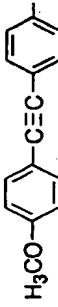
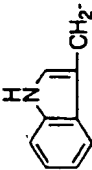

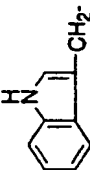
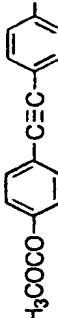
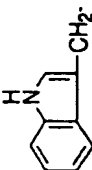

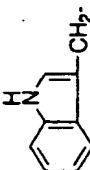
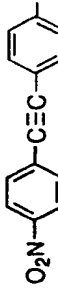

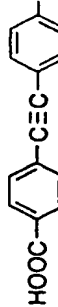
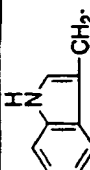

| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|---|-----------------------|-----------------------------------|---|
| 9 3 |  |  | R | 165-170 | 1590, 1316 1137 | — |
| 9 4 |  |  | R | 223-226 | 1747, 1323 1134 | C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ S Calc. C:65.81 H:4.67 N:5.90 S:6.76 Foun. C:65.34 H:4.90 N:5.56 S:6.40 |
| 9 5 |  |  | R | 216-218 | 1724, 1325 1135 | — |
| 9 6 |  |  | R | 111-114 | 1739, 1336 1163 | — |
| 9 7 |  |  | R | 178-180 | 1710, 1511 1329, 1161 | — |
| 9 8 |  |  | R | 105-108 | 1725, 1618 1373, 1163 | — |
| 9 9 |  |  | R | >250 | 1706, 1606 1350, 1164 | C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₆ S·0.4H ₂ O Calc. C:63.00 H:4.23 N:5.65 S:6.47 Foun. C:62.99 H:4.32 N:5.82 S:6.76 |
| 1 0 0 |  |  | R | 176-177 | 1735, 1633 1321, 1173 | C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₄ S·0.8H ₂ O Calc. C:63.36 H:4.81 N:8.87 S:6.77 Foun. C:63.45 H:4.92 N:8.77 S:6.57 |

表 2 4

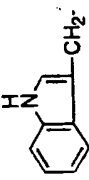
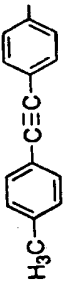
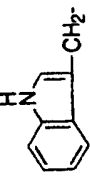
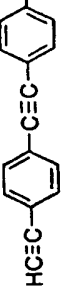
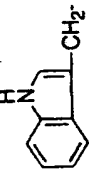
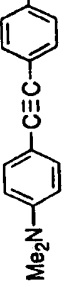
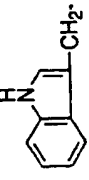
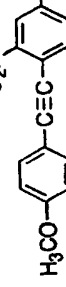
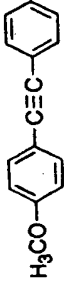
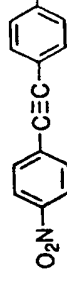
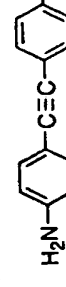
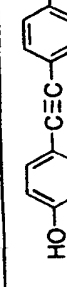
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | R ¹⁸ -SO ₂ NH-CH(R ¹)-COOH (Ia) | | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|---|---|--|-----------------------------------|--|
| | | | | 熔点 (分解点) m.pt.(°C) | | | |
| 101 |  |  | R | 227-229 | | 1736, 1618 1398, 1168 | C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ S·0.2H ₂ O Calc. C:67.57 H:4.89 N:6.06 S:6.94 Found. C:67.66 H:4.77 N:6.09 S:6.71 |
| 102 |  |  | R | 230-233 | | 1735, 1654 1399, 1164 | - |
| 103 |  |  | R | 234-236 | | 1732, 1631 1372, 1148 | - |
| 104 |  |  | R | >200 decomp. | | 1600, 1558 1336, 1171 | - |
| 105 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 146-149 | | 1795, 1718 1331, 1166 | - |
| 106 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 231-232 | | 1719, 1595 1344, 1167 | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₆ S·0.1H ₂ O Calc. C:56.46 H:4.54 N:6.93 S:7.93 Found. C:56.30 H:4.37 N:7.14 S:7.85 |
| 107 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 166-169 | | 1728, 1631 1372, 1148 | - |
| 108 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 163-165 | | 1728, 1332 1172 | - |

表 2 5

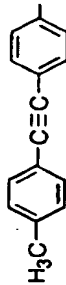

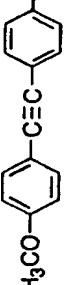
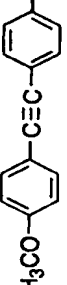
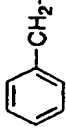
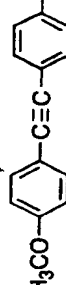
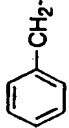

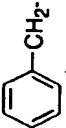


| <div>$\text{R}^1\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{COOH} \quad (\text{Ia})$</div> | | | | | | |
|--|---|---|---|-------------------------|-----------------------------------|--|
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m. pt. (°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
| 109 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 187-189 | 1720, 1656 1319, 1165 | - |
| 110 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 111-114 | 1724, 1635 1366, 1158 | - |
| 111 | (CH ₃) ₃ C- |  | R | 161-162 | 1711, 1683 1600, 1328 1159 | C ₂₁ H ₂₃ NO ₅ ·1.3H ₂ O Calc. C: 59.36 H: 6.07 N: 3.30 S: 7.55 Foun. C: 59.36 H: 6.06 N: 3.50 S: 7.44 |
| 112 | CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH- |  | R | 157-159 | 1732, 1680 1329, 1167 | - |
| 113 |  |  | R | 133-136 | 1735, 1651 1348, 1165 | - |
| 114 |  |  | R | 183-185 | 1727, 1604 1335, 1182 | - |
| 115 |  |  | R | 166-168 | 1725, 1663 1399, 1197 | C ₂₃ H ₁₈ FNO ₄ S·0.3H ₂ O Calc. C: 64.41 H: 4.37 F: 4.43 N: 3.27 S: 7.48 Foun. C: 64.37 H: 4.38 F: 4.96 N: 3.31 S: 7.24 |
| 116 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 163-165 | 1728, 1332 1172 | - |

表 2 6

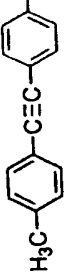
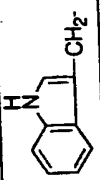

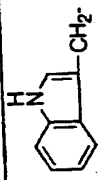

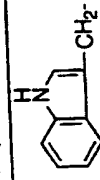
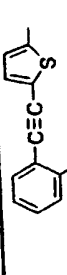
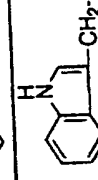
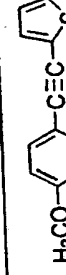
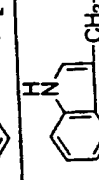
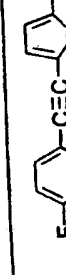
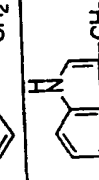
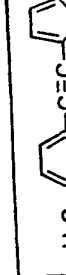
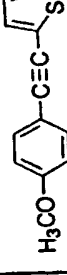
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | R ¹⁸ -SO ₂ NH-CH(R ¹)-COOH (Ia) | | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|---|---|--|-----------------------------------|--|
| | | | | 熔点 (分解点) m.pt.(°C) | | | |
| 117 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 187-189 | | 1720, 1656 1319, 1165 | - |
| 118 |  |  | R | 111-114 | | 1724, 1635 1366, 1158 | - |
| 119 |  |  | R | 167-169 | | 1585, 1318 1153 | - |
| 120 |  |  | R | - | | 1605, 1523 1340, 1151 | - |
| 121 |  |  | R | - | | 1604, 1524 1336, 1173 | - |
| 122 |  |  | R | 103-106 | | 1721, 1620 1339, 1163 | - |
| 123 |  |  | R | 180-182 | | 1729, 1675 1340, 1168 | - |
| 124 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 147-148 | | 1710, 1604 1351, 1216 | C ₁₈ H ₁₉ NO ₅ S ₂ ·0.2H ₂ O Calc. C:54.45 H:4.92 N:3.53 S:16.15 Found. C:54.39 H:4.93 N:3.79 S:15.96 |

表 2 7



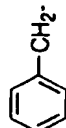
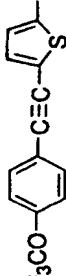
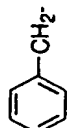

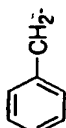
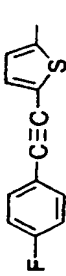
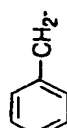
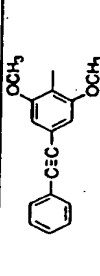
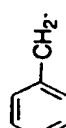
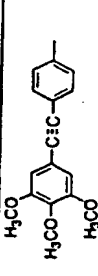
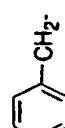
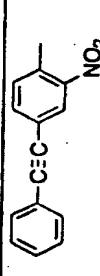
| $R^{18}-SO_2NH-\overset{R^1}{\underset{ }{\text{CH}}}-COOH \quad (Ia)$ | | | | | | |
|--|---|---|---|-----------------------|-----------------------------------|---|
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
| 1 2 5 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 157-158 | 1712, 1350 1163 | C ₁₈ H ₁₉ NO ₄ S ₂ ·0.2H ₂ O Calc. C:56.73 H:5.13 N:3.68 S:16.83 Foun. C:57.03 H:5.30 N:3.89 S:16.56 |
| 1 2 6 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 154-156 | 1710, 1499 1356, 1165 | - |
| 1 2 7 |  |  | R | 149-150 | 1695, 1334 1184 | C ₂₂ H ₁₉ NO ₅ S ₂ ·0.2H ₂ O Calc. C:59.36 H:4.39 N:3.15 S:14.41 Foun. C:59.43 H:4.61 N:3.25 S:14.02 |
| 1 2 8 |  |  | R | 161-164 | 1710, 1329 1180 | - |
| 1 2 9 |  |  | R | 155-158 | 1734, 1699 1324, 1105 | C ₂₁ H ₁₆ FNO ₄ S ₂ Calc. C:58.73 H:3.75 F:4.42 N:3.26 S:14.93 Foun. C:58.66 H:3.93 F:4.52 N:3.33 S:14.41 |
| 1 3 0 |  |  | R | - | - | - |
| 1 3 1 |  |  | R | - | - | - |
| 1 3 2 |  |  | R | - | - | - |

表 2 8

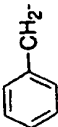

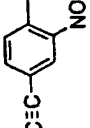
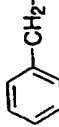

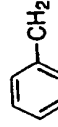
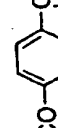
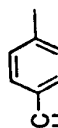
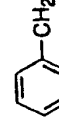
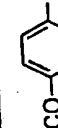
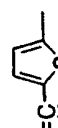
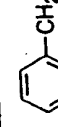
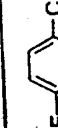
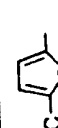
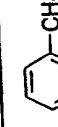
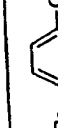
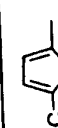

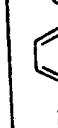


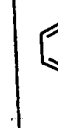
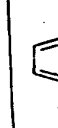
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | R ¹⁸ -SO ₂ NH * COOH (Ia) | | | IR (ν cm. ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|--|---|-----------------------|---|------------------------------------|------|
| | | | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | | | |
| 133 |  |  -C≡C-  | R | - | - | - | - |
| 134 |  | CH ₃ (CH ₂) ₅ -C≡C-  | R | - | - | - | - |
| 135 |  | H ₃ CO-  -C≡C-  | R | - | - | - | - |
| 136 |  | H ₃ CO-  -C≡C-  | R | - | - | - | - |
| 137 |  | F-  -C≡C-  | R | - | - | - | - |
| 138 |  | Br-  -C≡C-  | R | - | - | - | - |
| 139 |  | Cl-  -C≡C-  | R | - | - | - | - |
| 140 |  | HO-  -C≡C-  | R | - | - | - | - |

表 2 9

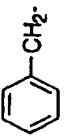
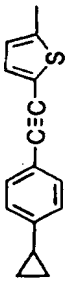
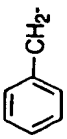

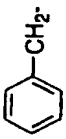
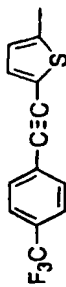
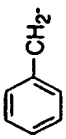
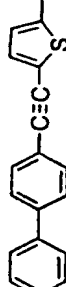
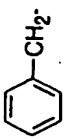
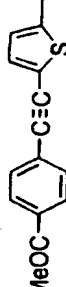
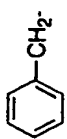

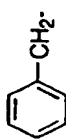
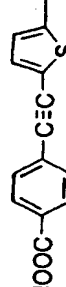
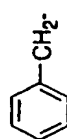
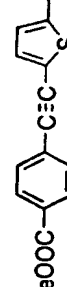
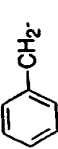
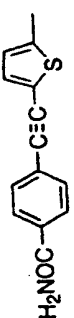
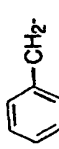
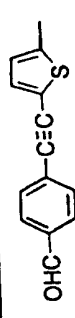
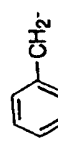
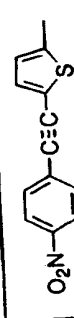
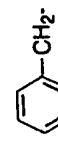
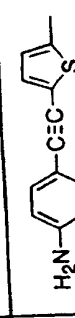
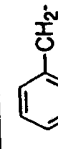
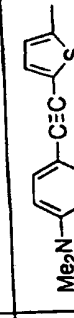
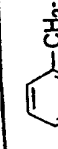
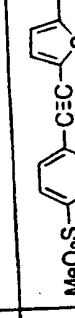

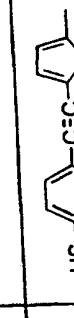

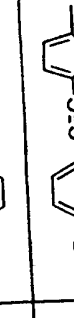
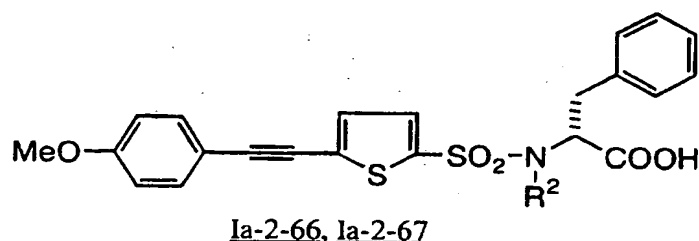
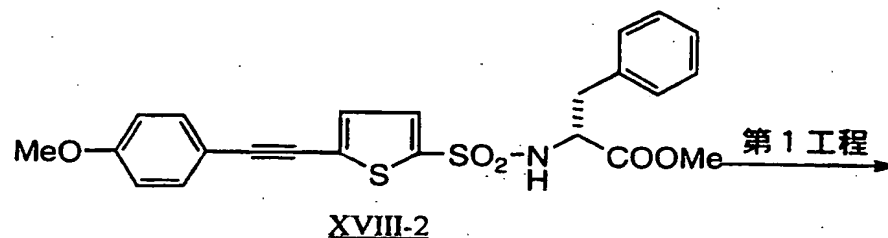
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1*} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|---|-----------------------|-----------------------------------|------|
| 141 |  |  | R | - | - | - |
| 142 |  |  | R | - | - | - |
| 143 |  |  | R | - | - | - |
| 144 |  |  | R | - | - | - |
| 145 |  |  | R | - | - | - |
| 146 |  |  | R | - | - | - |
| 147 |  |  | R | - | - | - |
| 148 |  |  | R | - | - | - |

表 3 0

| $\text{R}^1\text{SO}_2\text{NH}^*\text{CH}(\text{R}^1)\text{COOH} \quad (\text{IIa})$ | | | | | | | | |
|---|---|---|---|-----------------------|-----------------------------------|------|--|--|
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 | | |
| 149 |  |  | R | - | - | - | | |
| 150 |  |  | R | - | - | - | | |
| 151 |  |  | R | - | - | - | | |
| 152 |  |  | R | - | - | - | | |
| 153 |  |  | R | - | - | - | | |
| 154 |  |  | R | - | - | - | | |
| 155 |  |  | R | - | - | - | | |
| 156 |  |  | R | - | - | - | | |

実施例 157、158

第1工程 ($R^2 = CH_3$)

実施例 96 と同様に合成した化合物 (XVIII-2) 150mg (0.33mmol) のジメチルホルムアミド 2ml 溶液に炭酸カリウム 227mg (5x0.33mmol)、ヨウ化メチル 0.1ml (5x0.33mmol) を加え、室温にて一夜攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。水洗、芒硝乾燥、減圧濃縮し、油状の N-メチル体化合物 373mg (収率 91%) を得た。

分析値 $C_{24}H_{23}NO_5S_2$ として

計算値 : C; 61.39 H; 4.94 N; 2.98 S; 13.66

実験値 : C; 61.22 H; 5.18 N; 2.93 S; 13.27

さらに上記で得た油状化合物 140mg のメタノール 2ml 溶液に 1N-NaOH 0.6ml を加え、室温にて一夜攪拌した。反応液を 2N-HCl にて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。水洗、芒硝乾燥、減圧濃縮し、融点 185~186℃ の化合物 (Ia-2-66) ($R=Me$) 105mg (収率 77%) を得た。

分析値 $C_{23}H_{21}NO_5S$ として

計算値 : C; 60.64 H; 4.65 N; 3.07 S; 14.08

実験値 : C;60.56 H;4.84 N;3.01 S;13.94

IR(KBr, ν max cm^{-1}):3600-2300br,3426,2203,1710,1604,1503,1344,

1151

NMR(d_6 -DMSO, δ ppm):2.88(s,3H),2.93(dd,J=12.0,10.2Hz,1H),3.19

(dd,J=14.2,5.6Hz,1H), 3.81(s,3H), 4.74(dd,J=5.4,10.2Hz,1H), 6.99-

7.04(m,2H),7.20-7.35(m,7H),7.52-7.56(m,2H),6.90(d,J=9.0Hz,

2H),7.44(d,J=9.0Hz,2H),7.12(d,J=4.0Hz,1H),7.44(d,J=4.0Hz,1H)

同様に実施例 157 として、 $R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$ の化合物 (Ia-2-67) を合成した。

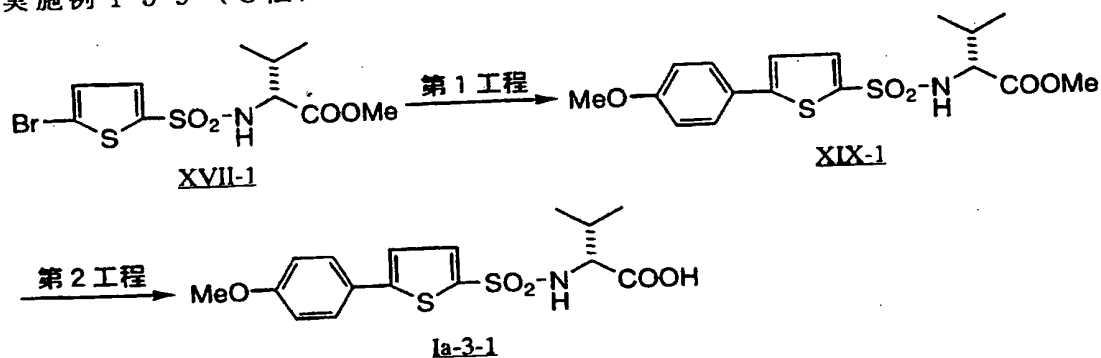
IR(KBr, ν max cm^{-1}):2200,1722,1340,1151

NMR(d_6 -DMSO, δ ppm):2.94(dd,J=7.6,13.8Hz,1H),3.19 (dd,J=7.2,

14.4Hz,1H), 3.83(s,3H), 4.29(d,J=16.2Hz,1H),4.62(d,J=16.2Hz,1H) (特

微的なピークのみ示した。)

実施例 159 (C 法)



第 1 工程

実施例 96 で得た化合物 (XVII-2) 500mg (1.4mmol) の乾燥テトラヒドロフラン 12ml 溶液に、粉末炭酸カリウム 387mg ($2 \times 1.4\text{mmol}$)、4-メトキシフェニルボロン酸 319mg ($1.5 \times 1.4\text{mmol}$)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 81mg ($0.05 \times 1.4\text{mmol}$) を加え、アルゴン雰囲気下に 75℃ で 48 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N-塩酸、

5%炭酸水素ナトリウム水、水にて順次洗浄した。芒硝乾燥、減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1にて溶出する部分を集め、n-ヘキサンで結晶化し、融点 122-123℃の目的物(XIX-1)447mg (収率 83%)を得た。

元素分析 $C_{17}H_{21}NO_5S_2$ として

計算値 C;53.25 H;5.52 N;3.65 S;16.72

実験値 C;53.26 H;5.50 N;3.69 S;16.63

$[\alpha]_D -21.7 \pm 0.6 (c=1.000 \text{ DMSO } 25^\circ\text{C})$

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 1735, 1605, 1505, 1350, 1167, 1136

NMR(CDCl_3 , δ ppm): 0.90(d, J=7.0Hz, 3H), 1.00(d, J=6.6Hz, 3H), 2.10(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.87(dd, J=5.0, 10.2Hz, 1H), 5.20(d, J=10.2Hz, 1H), 6.94(d, J=9.0Hz, 2H), 7.52(d, J=9.0Hz, 2H), 7.11(d, J=4.0Hz, 1H), 7.49(d, J=4.0Hz, 1H)

第2工程

化合物(XIX-1)390mg(1.01mmol)のテトラヒドロフラン 8ml、メタノール 8ml 混合溶液に 1N-苛性ソーダ 5.1mlを加え、60℃にて6時間加熱、攪拌した。反応液より減圧濃縮にて有機溶媒を除き、残渣を酢酸エチルで希釈した。クエン酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチル抽出、ブラインにて洗浄した。芒硝乾燥、減圧濃縮し、373mg (収率 100%)の化合物(Ia-3.1)を得た。

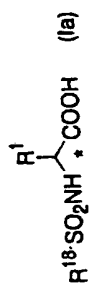
融点: 174~176℃

IR(KBr, ν max cm^{-1}): 1735, 1503, 1343, 1163

実施例 160 ~ 175

実施例 159と同様にして表 31 ~ 32に示す化合物を合成した。

表 31



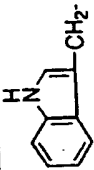
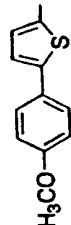
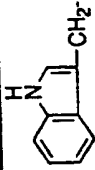
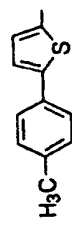
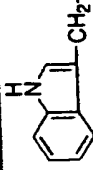
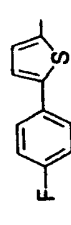
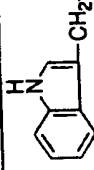
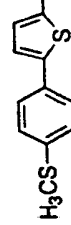
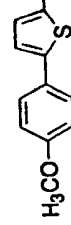
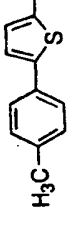
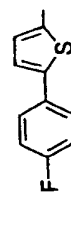
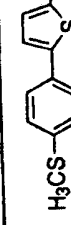
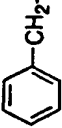
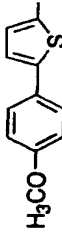
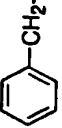
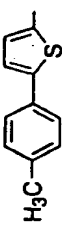
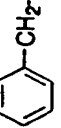
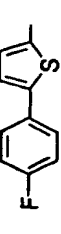
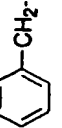
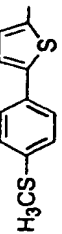
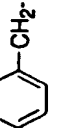
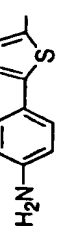
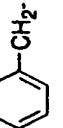
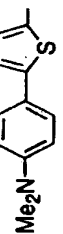
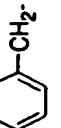
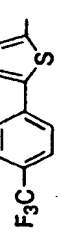
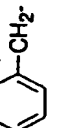
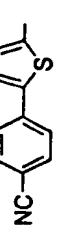
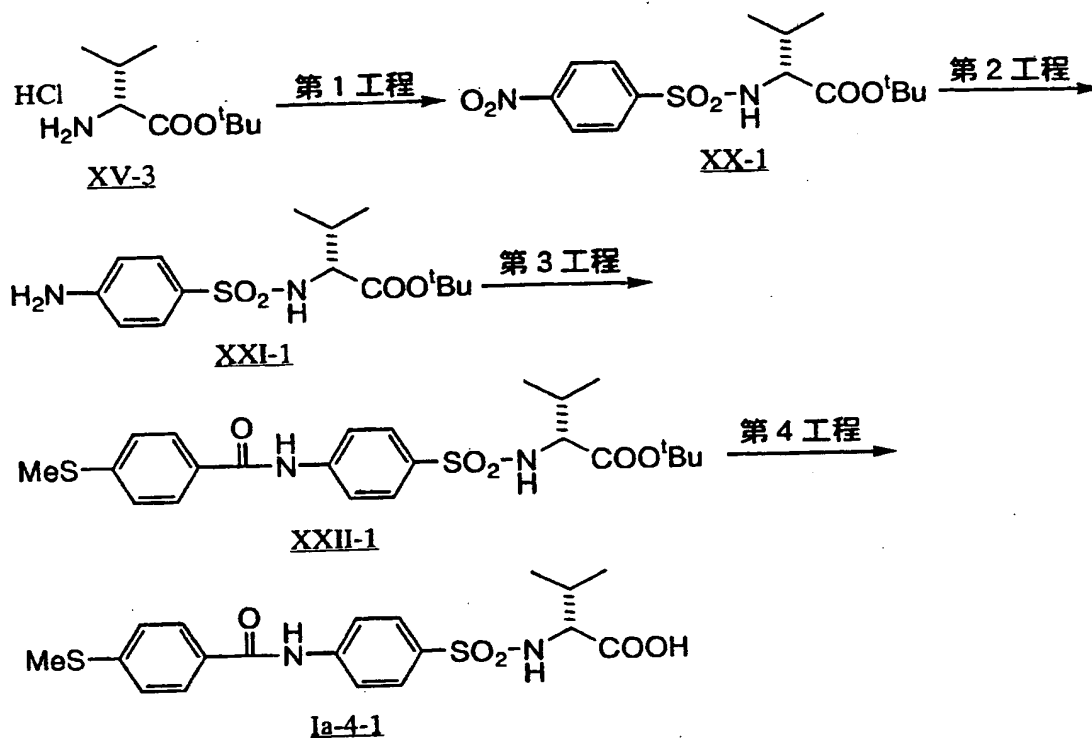
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|---|-----------------------|-----------------------------------|---|
| 160 |  |  | R | 93-96 | 1687, 1337 1180 | - |
| 161 |  |  | R | 157-159 | 1670, 1339 1194 | - |
| 162 |  |  | R | 168-171 | 1725, 1598 1371, 1185 | - |
| 163 |  |  | R | 228-230 | 1735, 1341 1159 | C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₃ ·0.4H ₂ O Calc. C:55.07 H:4.37 N:5.84 S:20.05 Found. C:55.35 H:4.43 N:6.04 S:19.65 |
| 164 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 174-176 | 1735, 1503 1343, 1163 | - |
| 165 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 165-167 | 1713, 1353 1163 | - |
| 166 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 146-147 | 1702, 1504 1352, 1168 | C ₁₅ H ₁₆ FN ₂ O ₄ S ₂ ·0.1H ₂ O Calc. C:50.15 H:4.55 F:5.29 N:3.90 S:17.85 Found. C:49.99 H:4.58 F:5.22 N:4.05 S:17.77 |
| 167 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 157-159 | 1747, 1324 1159 | C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ S ₃ Calc. C:49.85 H:4.97 N:3.63 S:24.95 Found. C:49.70 H:5.00 N:3.93 S:24.96 |

表 3 2

| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1*} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|---|-----------------------|-----------------------------------|---|
| 168 |  |  | R | 161-165 | 1735, 1698 1374, 1163 | C ₂₀ H ₁₉ NO ₅ S ₂ Calc. C:57.54 H:4.59 N:3.35 S:15.36 Foun. C:57.62 H:4.72 N:3.52 S:15.27 |
| 169 |  |  | R | 166-167 | 1713, 1609 1378, 1194 | C ₂₀ H ₁₉ NO ₄ S ₂ Calc. C:59.83 H:4.77 N:3.49 S:15.97 Foun. C:59.77 H:4.86 N:3.61 S:15.86 |
| 170 |  |  | R | 174-175 | 1721, 1654 1365, 1148 | C ₁₉ H ₁₆ FNO ₄ S ₂ Calc. C:58.28 H:3.98 F:4.09 N:3.45 S:15.82 Foun. C:58.33 H:4.09 F:4.65 N:3.65 S:15.84 |
| 171 |  |  | R | 203-205 | 1750, 1730 1428, 1325 1155 | C ₂₀ H ₁₉ NO ₄ S ₃ ·0.2H ₂ O Calc. C:54.95 H:4.47 N:3.20 S:22.00 Foun. C:55.05 H:4.52 N:3.34 S:22.04 |
| 172 |  |  | R | - | - | - |
| 173 |  |  | R | - | - | - |
| 174 |  |  | R | - | - | - |
| 175 |  |  | R | - | - | - |

実施例 176 (D 法)



第 1 工程

D-バリン-*tert*-ブチルエステル塩酸塩 (XV-3) 10g (47.68mmol) のジクロロメタン 100ml 溶液に N-メチルモルホリン 15.7ml ($3 \times 47.68\text{mmol}$)、次いで 4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド 14.1g ($1.2 \times 47.68\text{mmol}$) を氷冷下に加えた。室温にて 5 時間攪拌後 2N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水、水にて順次洗浄した。芒硝乾燥後、減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン/*n*-ヘキサンから再結晶し、融点 89-90℃ の目的物 (XX-1) 13.3g (収率 77.8%) を得た。

元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ として

計算値 C; 50.27 H; 6.19 N; 7.82 S; 8.95

実験値 C; 50.04 H; 6.10 N; 7.89 S; 8.84

$[\alpha]_D -2.9 \pm 0.8 (c=0.512 \text{ DMSO } 23^\circ\text{C})$

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3430br, 3301, 1722, 1698, 1525, 1362, 1348, 1181, 1174, 1159

第 2 工程

化合物(XX-1) 13.29g (37.08mmol) のメタノール 200ml 溶液に 10%パラジウム/炭素 1g を加え、室温にて水素ガスと共に接触還元を行った。2 時間後触媒を濾去し、減圧濃縮した。残渣をアセトン/n-ヘキサンから再結晶し、融点 $164-166^\circ\text{C}$ のアミン体(XXI-1) 11.5g (収率 94.4%) を得た。
元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として

計算値 C; 54.86 H; 7.37 N; 8.53 S; 9.76

実験値 C; 54.84 H; 7.33 N; 8.63 S; 9.50

$[\alpha]_D +10.3 \pm 1.0 (c=0.515 \text{ DMSO } 23^\circ\text{C})$

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3461, 3375, 1716, 1638, 1598, 1344, 1313

NMR(d-DMSO, δ ppm): 0.80(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.82(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.23(s, 9H), 1.83(m, 1H), 3.30(m, 1H), 5.86(s, 2H), 6.56(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.36(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.47(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H)

第 3 工程

化合物(XXI-1) 328mg (1mmol) のジクロロメタン 10ml 溶液に N-メチルモルホリン 0.33ml ($3 \times 1\text{mmol}$)、次いで 4-メチルチオベンゾイルクロリド 280mg ($1.5 \times 1\text{mmol}$) を氷冷下にて順次加えた。室温にて 1 夜攪拌し、エチルエーテルを加えた。析出した結晶を集め、氷水、エチルエーテルにて洗浄した。アセトン/エチルエーテルから再結晶し、融点 $235-238^\circ\text{C}$ の目的物(XXII-1) 433mg (収率 90.5%) を得た。

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ として

計算値 C; 57.72 H; 6.32 N; 5.85 S; 13.40

実験値 C; 57.63 H; 6.28 N; 5.86 S; 13.20

$[\alpha]_D + 5.7 \pm 0.9 (c=0.512 \text{ DMSO } 25^\circ\text{C})$

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3366, 3284, 1713, 1667, 1592, 1514, 1498, 1341, 1317

NMR(d_6 -DMSO, δ ppm): 0.82(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.84(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H),
1.22(s, 9H), 1.91(m, 1H), 2.55(s, 3H), 3.32(s, 3H), 3.44(dd, $J=6.2, 8.6\text{Hz}$, 1H),
7.40(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.73(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.90-8.01(m, 5H), 10.48 (s, 1H)

第 4 工程

化合物(XXII-1) 405mg(0.85mmol)のジクロロメタン 3ml 溶液に、トリフルオロ酢酸 3.3ml($50 \times 0.85\text{mmol}$)を加え、室温 2 時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣をエチルエーテルにて洗浄し、融点 $231\text{--}234^\circ\text{C}$ の目的物(Ia-4-1) 340mg (収率 94.7%) を得た。

融点 : $231\text{--}234^\circ\text{C}$

IR(KBr, ν max cm^{-1}): 1748, 1655, 1592, 1323, 1161

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.1\text{CF}_3\text{COOH}$ として

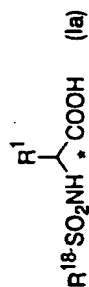
計算値 : C; 53.14 H; 5.13 N; 6.46 S; 14.78

実験値 : C; 53.48 H; 5.31 N; 6.57 S; 15.06

実施例 177 ~ 208

実施例 176 と同様にして表 33 ~ 36 に示す化合物を合成した。

表 33



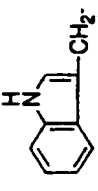
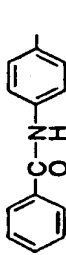
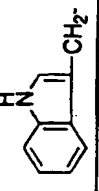
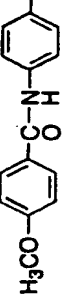
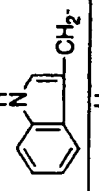
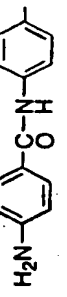
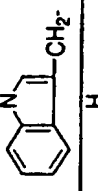
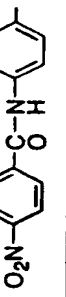
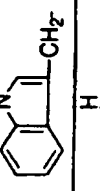
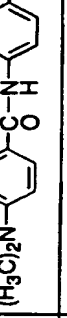
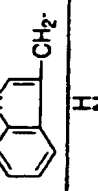
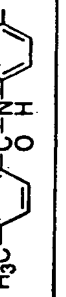
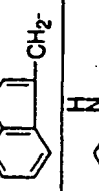
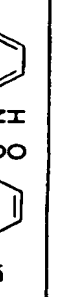

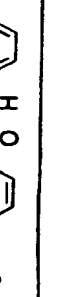
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1*} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|---|-----------------------|-----------------------------------|---|
| 177 |  |  | R | 215-217 | 1732, 1641 1341, 1163 | — |
| 178 |  |  | R | 233-234 | 1726, 1655 1323, 1177 | C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₅ S·0.9H ₂ O Calc. C:58.91 H:4.90 N:8.24 S:6.29 Foun. C:58.97 H:5.07 N:7.95 S:6.10 |
| 179 |  |  | R | 216-218 | 1723, 1633 1361, 1149 | — |
| 180 |  |  | R | 211-213 | 1719, 1629 1340, 1156 | C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₇ S·1.1H ₂ O Calc. C:54.56 H:4.24 N:10.60 S:6.07 Foun. C:54.51 H:4.32 N:10.83 S:6.15 |
| 181 |  |  | R | 236-238 | 1732, 1653 1399, 1199 | C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₅ S·0.9H ₂ O Calc. C:59.73 H:5.36 N:10.72 S:6.13 Foun. C:59.58 H:5.23 N:10.85 S:6.47 |
| 182 |  |  | R | 240-244 | 1731, 1656 1591, 1327 1160 | C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₅ S·0.9H ₂ O Calc. C:60.82 H:5.06 N:8.51 S:6.49 Foun. C:60.83 H:5.19 N:8.66 S:6.66 |
| 183 |  |  | R | 215-218 | 1727, 1668 1590, 1316 1154 | C ₂₄ H ₂₀ BrN ₃ O ₅ S·0.6H ₂ O Calc. C:52.11 H:3.86 Br:14.44 N:7.60 S:5.80 Foun. C:52.13 H:4.04 Br:14.57 N:7.43 S:5.70 |
| 184 |  |  | R | 244-249 | 1728, 1653 1593, 1323 1159 | C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₅ S ₂ ·0.7H ₂ O Calc. C:57.50 H:4.71 N:8.05 S:12.28 Foun. C:57.63 H:4.79 N:8.00 S:12.08 |

表 3 4

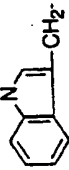
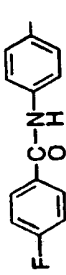
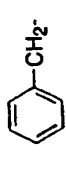
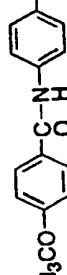
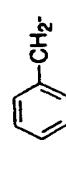
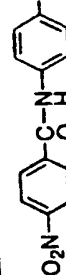
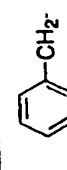
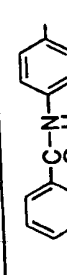
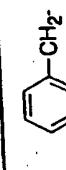
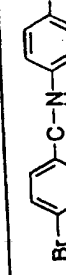
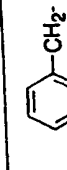
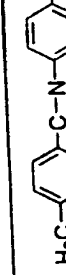
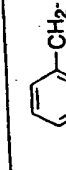
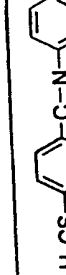
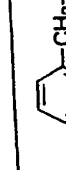

| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|---|-----------------------|--|---|
| | | | | | | |
| 185 |  |  | R | 170-175 | 1730, 1651 1603, 1333 1161 | C ₂₄ H ₂₀ FN ₂ O ₃ S-0.6H ₂ O Calc. C:58.55 H:4.34 F:3.86 N:8.54 S:6.51 Foun. C:58.67 H:4.51 F:3.77 N:8.42 S:6.47 |
| 186 |  |  | R | 237-239 | 1723, 1651 1591, 1322 1161 | C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₆ S Calc. C:60.78 H:4.88 N:6.16 S:7.05 Foun. C:60.50 H:4.99 N:6.14 S:7.31 |
| 187 |  |  | R | 235-239 | 1719, 1672 1593, 1327 1159 | C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₇ S Calc. C:56.29 H:4.08 N:8.95 S:6.83 Foun. C:56.01 H:4.09 N:8.93 S:6.75 |
| 188 |  |  | R | 114-115 | 1748, 1658 1592, 1325 1159 | C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ S-0.5CF ₃ COOH Calc. C:57.37 H:4.29 N:5.82 S:6.66 Foun. C:57.53 H:4.45 N:5.75 S:7.11 |
| 189 |  |  | R | 242-243 | 1743, 1670 1591, 1335 1167 | C ₂₂ H ₁₉ BrN ₂ O ₅ S-0.5CF ₃ COOH Calc. C:46.69 H:3.27 Br:12.94 N:4.54 S:5.19 Foun. C:46.79 H:3.41 Br:12.86 N:4.57 S:5.37 |
| 190 |  |  | R | 242-244 | 1752, 1726 1656, 1591 1324, 1160 | C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅ S Calc. C:63.00 H:5.06 N:6.39 S:7.31 Foun. C:62.70 H:5.13 N:6.36 S:7.36 |
| 191 |  |  | R | 232-235 | 1742, 1667 1591, 1334 1161 | C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅ S ₂ -0.8CF ₃ COOH Calc. C:52.59 H:4.09 N:4.99 S:11.42 Foun. C:52.77 H:4.24 N:5.12 S:11.58 |
| 192 |  |  | R | 218-220 | 1737, 1651 1598, 1324 1160 | C ₂₂ H ₁₉ FN ₂ O ₅ S Calc. C:59.72 H:4.33 F:4.29 N:6.33 S:7.25 Foun. C:59.59 H:4.42 F:4.30 N:6.37 S:7.24 |

表 3 5

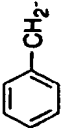
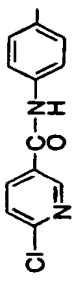
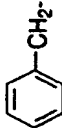
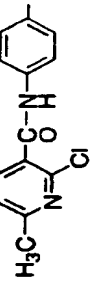
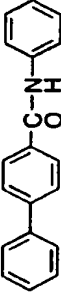
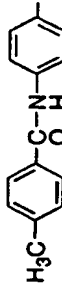
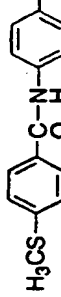
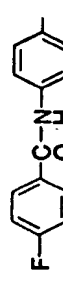
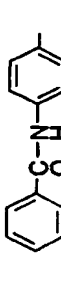
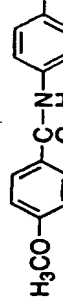
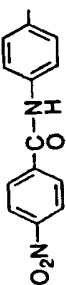
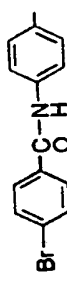
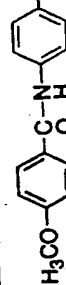
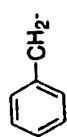
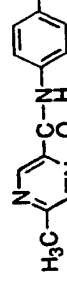
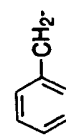
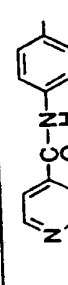
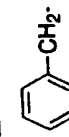

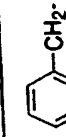
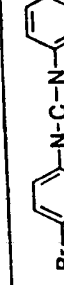
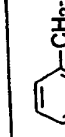

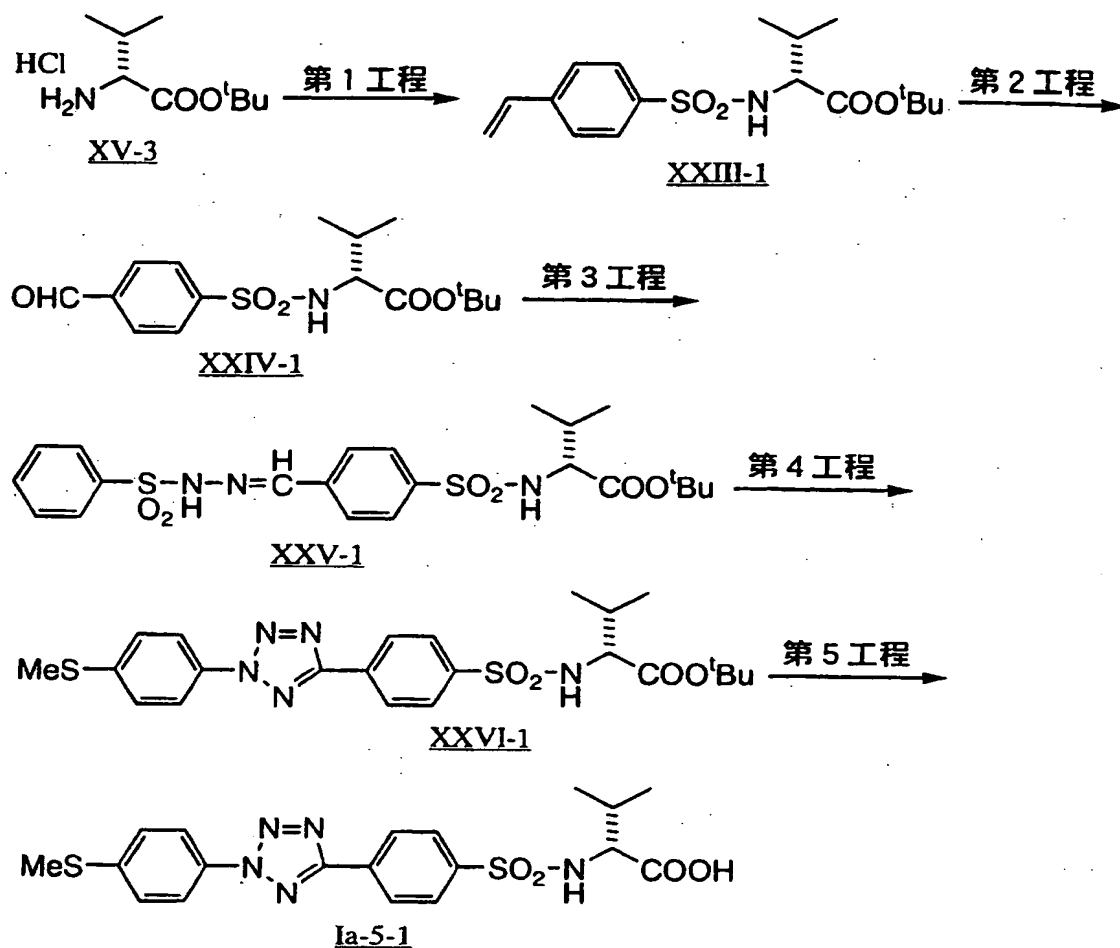
| 実施例 No. | R^1 | $R^{1,2}$ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|---|-----------------------|--|---|
| | | | | | | |
| 193 |  |  | R | 201-203 | 1724, 1673 1592, 1326 1156 | $C_{21}H_{19}ClN_2O_5S$ Calc. C:54.84 H:3.94 Cl:7.71 N:9.14 S:6.97 Foun. C:54.39 H:4.06 Cl:7.42 N:8.98 S:6.99 |
| 194 |  |  | R | 206-208 | 1725, 1682 1592, 1332 1160 | $C_{22}H_{20}ClN_2O_5S \cdot 0.1CF_3COOH$ Calc. C:55.15 H:4.19 Cl:7.33 N:8.69 S:6.63 Foun. C:55.25 H:4.28 Cl:7.10 N:8.80 S:6.80 |
| 195 | $(CH_3)_2CH-$ |  | R | 254-256 | 1748, 1659 1590, 1324 1161 | $C_{24}H_{24}N_2O_5S \cdot 0.5H_2O$ Calc. C:62.46 H:5.46 N:6.07 S:6.95 Foun. C:62.42 H:5.54 N:6.26 S:6.97 |
| 196 | $(CH_3)_2CH-$ |  | R | 227-229 | 1749, 1658 1592, 1323 1161 | $C_{19}H_{22}N_2O_5S \cdot 0.2H_2O$ Calc. C:57.91 H:5.73 N:7.11 S:8.14 Foun. C:57.94 H:5.69 N:7.03 S:8.14 |
| 197 | $(CH_3)_2CH-$ |  | R | 231-234 | 1748, 1655 1592, 1323 1161 | $C_{19}H_{22}N_2O_5S_2 \cdot 0.1CF_3COOH$ Calc. C:53.14 H:5.13 N:8.48 S:14.78 Foun. C:53.48 H:5.31 N:8.57 S:15.06 |
| 198 | $(CH_3)_2CH-$ |  | R | 235-236 | 1749, 1726 1668, 1597 1322, 1160 | $C_{18}H_{19}FN_2O_5S \cdot 0.1CF_3COOH$ Calc. C:53.86 H:4.74 F:6.09 N:6.90 S:7.90 Foun. C:53.82 H:4.85 F:5.60 N:6.93 S:7.78 |
| 199 | $(CH_3)_2CH-$ |  | R | 226-227 | 1728, 1661 1591, 1317 1159 | $C_{18}H_{20}N_2O_5S \cdot 0.1H_2O$ Calc. C:57.16 H:5.38 N:7.41 S:8.48 Foun. C:57.01 H:5.46 N:7.57 S:8.57 |
| 200 | $(CH_3)_2CH-$ |  | R | 220-221 | 1696, 1654 1591, 1317 1255 | $C_{19}H_{22}N_2O_6S \cdot 0.2H_2O$ Calc. C:55.65 H:5.51 N:6.83 S:7.82 Foun. C:55.63 H:5.48 N:7.03 S:7.75 |

表 3 6

$$R^{18}SO_2NH-\overset{R^1}{\underset{|}{C}}-COOH \quad (Ia)$$

| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|---|-----------------------|-----------------------------------|---|
| 201 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 240-242 | 1726, 1688 1591, 1347 1166 | C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₇ S·0.4H ₂ O Calc. C:50.44 H:4.66 N:9.80 S:7.48 Foun. C:50.40 H:4.55 N:9.90 S:7.44 |
| 202 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 229-230 | 1726, 1663 1592, 1318 1159 | C ₁₈ H ₁₉ BrN ₃ O ₆ S·0.2Ethylether Calc. C:48.03 H:4.50 Br:17.00 N:5.96 S:6.82 Foun. C:48.04 H:4.61 Br:16.83 N:5.96 S:6.86 |
| 203 | (CH ₃) ₃ C- |  | R | 214-216 | 1659, 1591 1316, 1159 | C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₆ S·0.4H ₂ O Calc. C:56.17 H:5.84 N:6.55 S:7.50 Foun. C:56.21 H:6.02 N:6.50 S:7.33 |
| 204 |  |  | R | 236-237 | 1723, 1679 1590, 1337 1162 | C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₅ S·0.25CF ₃ COOH Calc. C:55.06 H:4.35 N:11.95 S:6.84 Foun. C:54.80 H:4.90 N:12.16 S:7.10 |
| 205 |  |  | R | 272-275 | 1719, 1672 1594, 1339 1165 | C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₅ S Calc. C:59.28 H:4.50 N:9.88 S:7.54 Foun. C:58.84 H:4.56 N:9.71 S:7.36 |
| 206 |  |  | R | 214-215 | 1733, 1685 1594, 1319 1154 | C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₆ S Calc. C:55.94 H:4.46 N:9.78 S:7.47 Foun. C:55.50 H:4.47 N:9.74 S:7.31 |
| 207 |  |  | R | 217-220 | 1732, 1679 1592, 1312 1155 | - |
| 208 |  |  | R | - | - | - |

実施例 209 (E 法)



第 1 工程

D-バリン *tert*-ブチルエステル塩酸塩 (XV-3) 20.94g (99.8mmol) のジクロロメタン 200ml 溶液に、N-メチルモルホリン 22ml (2 × 99.8mmol)、次いで p-スチレンスルホニルクロリド 20.27g (99.8mmol) を氷冷下に加えた。室温にて 15 時間攪拌した後、2N-塩酸、5% 炭酸水素ナトリウム水、水にて順次洗浄した。芒硝にて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル/n-ヘキサン/クロロホルム=1/3/1 にて溶出する部分を集め、n-ヘキサ

ンにて洗浄し、融点 118-120℃の目的物(XXIII-1)28.93g (収率 85%) を得た。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3419, 3283, 1716, 1348, 1168

NMR(CDCl_3 , δ ppm): 0.85(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.00(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.21(s, 9H), 2.04(m, 1H), 3.62(dd, $J=9.8, 4.5\text{Hz}$, 1H), 5.09(d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 5.41(dd, $J=0.5, 10.9\text{Hz}$, 1H), 5.84(dd, $J=0.5, 17.6\text{Hz}$, 1H), 6.72(dd, $J=10.9, 17.6\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.79(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)

第 2 工程

化合物(XXIII-1)5.09g(15mmol)のジクロロメタン 300ml 溶液に、 -78°C にて 15 分間オゾンを通じた。次いでメチルスルフィド 22ml($20 \times 15\text{mmol}$)を加え、80分を要して室温にした後、減圧濃縮し、6.03gのアルデヒド体(XXIV-1)を得た。

IR(CHCl_3 , ν max cm^{-1}) 3322, 1710, 1351, 1170

NMR(CDCl_3 , δ ppm): 0.85(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.00(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.22(s, 9H), 2.07(m, 1H), 3.69(dd, $J=4.5, 9.9\text{Hz}$, 1H), 8.01(s, 4H), 10.08(s, 1H)

第 3 工程

化合物(XXIV-1)6.02g(15mmol)のエタノール 60ml、テトラヒドロフラン 15ml 混合溶液にベンゼンスルホニルヒドラジド 2.72g($1.05 \times 15\text{mmol}$)を加え、室温 2 時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/酢酸エチル = 1/4 にて溶出する部分を集めた。酢酸エチルより再結晶を行い、融点 $163-164^\circ\text{C}$ の目的物(XXV-1)4.44gを得た。第 2 工程から 60%。

元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ として

計算値 C; 53.32 H; 5.90 N; 8.48 S; 12.94

実験値 C; 53.15 H; 5.87 N; 8.32 S; 12.82

$[\alpha]_{\text{D}} -11.6 \pm 1.0 (c=0.509 \text{ DMSO } 23.5^\circ\text{C})$

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3430, 3274, 1711, 1364, 1343, 1172

NMR(CDCl_3 , δ ppm): 0.84(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.99(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.19(s, 9H), 2.00(m, 1H), 3.63(dd, $J=4.5, 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.16(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.68(m, 5H), 7.73(s, 1H), 7.78-7.84(m, 2H), 7.96-8.02(m, 2H), 8.16(brs, 1H)

第 4 工程

4-メチルメルカプトアニリン 0.14ml($1.11 \times 1\text{mmol}$)の 50%エタノール水溶液に濃塩酸 0.3mlを加え、内温 0~5℃にて攪拌した。これに亜硝酸ソーダ 78.4mg($1.14 \times 1\text{mmol}$)の水 1ml溶液を加え、同温 15 分間攪拌した。一方、化合物(XXV-1)496mg(1mmol)の乾燥ピリジン 5ml 溶液を -25℃にて攪拌し、これに先の反応液を 8 分間で加えた。さらに -15℃から室温で 4 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み酢酸エチルにて抽出した。2N-塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水、水にて順次洗浄後、芒硝乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/酢酸エチル=1/9 にて溶出する部分を集め、374mg(収率 74%)の目的物(XXVI-1)を得た。

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C;54.27 H;5.86 N;13.76 S;12.60

実験値 C;54.25 H;5.77 N;13.87 S;12.52

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3422, 3310, 1705, 1345, 1171

NMR(d_6 -DMSO, δ ppm): 0.83(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.86(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.19(s, 9H), 2.00(m, 1H), 2.59(s, 3H), 3.54(dd, $J=6.3, 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 8.00(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.10(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 8.33(d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 8.34(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H)

第 5 工程

化合物(XXVI-1)353mg のジクロロメタン 2.5ml、トリフルオロ酢酸 2.5ml 混合溶液を、室温にて 3 時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をエチ

ルエーテルにて洗浄し、化合物(Ia-5-1)308mg (収率 98%) を得た。

融点 : 194~195℃

IR(KBr, ν max cm^{-1}): 1720, 1343, 1166

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ として

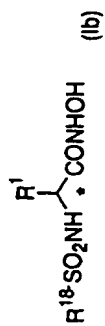
計算値 : C; 48.83 H; 5.00 N; 14.99 S; 13.72

実験値 : C; 49.13 H; 5.25 N; 14.55 S; 13.34

実施例 210 ~ 251

実施例 209 と同様にして表 37 ~ 43 に示す化合物を合成した。

表 37



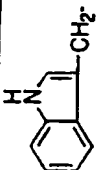
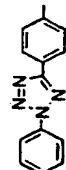
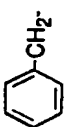
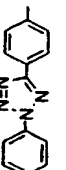
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1a} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO |
|------------|---|---|---|-----------------------|--|---|
| 210 |  |  | R | — | — | — |
| 211 |  |  | R | 194-195 | 3700-2200(br), 3278, 1634, 1337, 1160 | 2.65(dd, J=9.3, 13.1 Hz, 1H), 2.82(dd, J=5.8, 13.1 Hz, 1H), 3.86(dt, J=5.8, 9.3 Hz, 1H), 7.72(A ₂ B ₂ q, J=8.1 Hz, 2H), 8.19(A ₂ B ₂ q, J=8.1 Hz, 2H), 8.49(d, J=9.3 Hz, 1H), 8.88(s, 1H), 10.69(s, 1H) |

表 3 8

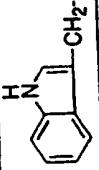
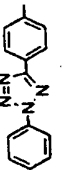
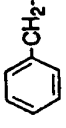
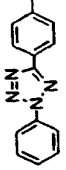
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | R ¹⁸ -SO ₂ NH-CH(R ¹)-COOH (Ia) | |
|------------|---|---|---|-----------------------|--|---|---|
| | | | | | | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₅ -DMSO | |
| 210 |  |  | R | — | — | — | — |
| 211 |  |  | R | 215-216 | 2400-3700br, 3422, 3337, 1733, 1698, 1347, 1170 | 2.75(dd, J=9.3, 13.7Hz, 1H), 2.99(dd, J=5.3, 13.7Hz, 1H), 3.96(dt, J= 5.3, 9.3Hz, 1H), 8.53(d, J=9.3Hz, 1H) | |

表 3 9

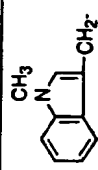
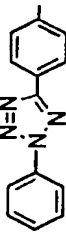
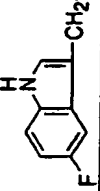
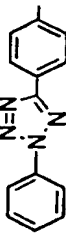
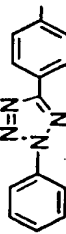
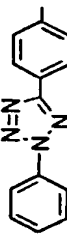
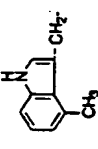
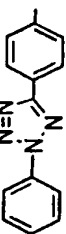
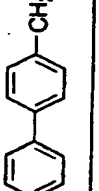

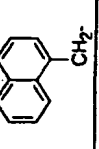

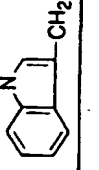
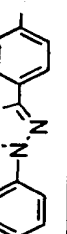
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1a} | * | 融点(分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|----|----------------------|-----------------------------------|--|
| 212 |  |  | RS | 199-202 | 1734, 1337 1161 | C ₂₅ H ₂₂ N ₆ O ₄ S·0.5Ethylether Calc. C:60.10 H:5.04 N:15.57 S:5.94 Foun. C:60.41 H:4.69 N:15.52 S:5.57 |
| 213 |  |  | RS | 224-225 | 1728, 1338 1166 | C ₂₄ H ₁₉ FN ₆ O ₄ S·0.4Ethylether Calc. C:57.35 H:4.32 F:3.54 N:15.67 S:5.98 Foun. C:56.74 H:4.37 F:3.47 N:15.17 S:5.68 |
| 214 | (CH ₃) ₂ CHCH ₂ - |  | R | 202-204 | 1720, 1595 1338, 1170 | C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₄ S Calc. C:54.93 H:5.09 N:16.86 S:7.72 Foun. C:54.75 H:5.14 N:16.81 S:7.55 |
| 215 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 221-222 | 1696, 1594 1349, 1173 | C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₄ S Calc. C:53.38 H:4.83 N:17.29 S:7.92 Foun. C:53.38 H:4.80 N:17.05 S:7.67 |
| 216 |  |  | RS | 145-148 | 1727, 1337 1163 | - |
| 217 |  |  | R | 203-205 | 1735, 1495 1336, 1160 | C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₄ S·0.6H ₂ O Calc. C:62.70 H:4.55 N:13.06 S:5.98 Foun. C:62.61 H:4.50 N:13.29 S:5.87 |
| 218 |  |  | RS | 225-227 | 1721, 1418 1344, 1163 | C ₂₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ S·0.2H ₂ O Calc. C:62.07 H:4.29 N:13.92 S:6.37 Foun. C:61.93 H:4.30 N:14.01 S:6.43 |
| 219 |  |  | R | 111-114 | 1727, 1703 1459, 1332 1165 | C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₅ SH ₂ O Calc. C:56.17 H:4.15 N:15.72 S:6.00 Foun. C:56.20 H:4.18 N:15.68 S:6.10 |

表 4 0

| <div>$R^{18}SO_2NH\overset{R^1}{\underset{ }{C}}COOH \quad (Ia)$</div> | | | | | | |
|---|---|-----------------|---|-----------------------|-----------------------------------|---|
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
| 2 2 0 | | | R | 195-196 | 1749,1719 1331,1165 | C ₂₅ H ₂₂ N ₆ O ₆ S Calc. C:57.91 H:4.28 N:16.21 S:8.18 Foun. C:57.77 H:4.29 N:16.01 S:8.37 |
| 2 2 1 | CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH- | | R | 205-207 | 1730,1693 1349,1173 | C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₄ S Calc. C:54.93 H:5.09 N:16.86 S:7.72 Foun. C:54.71 H:5.09 N:16.70 S:7.56 |
| 2 2 2 | CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH- | | R | 204-207 | 1729,1693 1337,1170 | C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₅ S·0.4H ₂ O Calc. C:53.06 H:5.30 N:15.47 S:7.08 Foun. C:53.13 H:5.13 N:15.12 S:7.14 |
| 2 2 3 | (CH ₃) ₂ CH- | | R | 190 decomp. | 1718,1601 1385,1162 | - |
| 2 2 4 | (CH ₃) ₂ CH- | | R | 195-197 | 1719,1304 1162 | C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₅ S·0.4H ₂ O Calc. C:53.06 H:5.30 N:15.47 S:7.08 Foun. C:53.13 H:5.13 N:15.12 S:7.14 |
| 2 2 5 | (CH ₃) ₂ CH- | | R | 227-228 | 1698,1348 1171 | C ₁₈ H ₁₈ BrN ₅ O ₄ S·0.8H ₂ O Calc. C:43.70 H:3.99 Br:16.15 N:14.16 S:6.48 Foun. C:43.93 H:3.85 Br:15.92 N:13.87 S:6.47 |
| 2 2 6 | (CH ₃) ₃ C- | | R | 204-207 | 1698,1344 1168 | - |
| 2 2 7 | | | R | 203-205 | 1757,1738 1331,1163 | - |

表 4 2

$$R^{18}-SO_2NH-\overset{R^1}{\underset{|}{\text{CH}}}-COOH \quad (Ia)$$

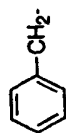
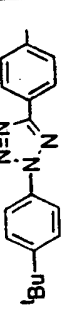
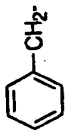
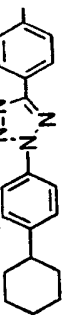
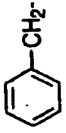
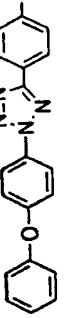
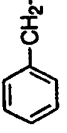

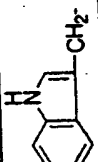
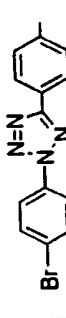
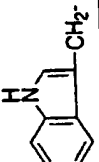
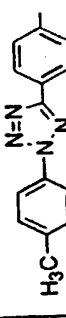
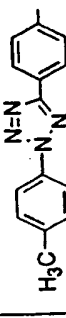
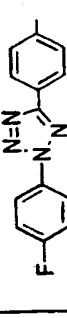
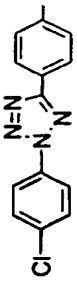
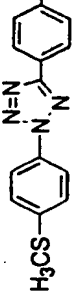
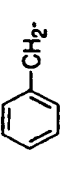
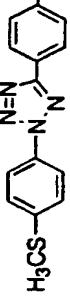
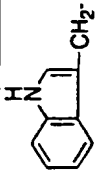
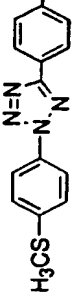
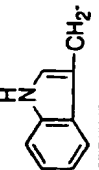
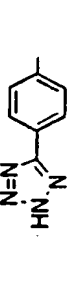
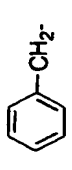
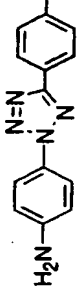
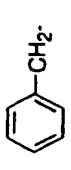
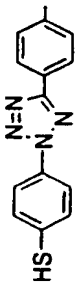
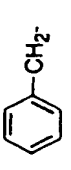
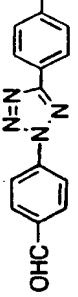
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm-1) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|---|-----------------------|--------------------------------|---|
| 2 3 6 |  |  | R | 224-226 | 1738,1328 1314,1149 | C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₄ S Calc. C:61.77 H:5.38 N:13.85 S:6.34 Foun.C:61.59 H:5.45 N:13.89 S:6.27 |
| 2 3 7 |  |  | R | 225-227 | 1739,1512 1329,1178 | C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₄ S·0.3H ₂ O Calc. C:62.62 H:5.56 N:13.04 S:5.97 Foun.C:62.46 H:5.52 N:13.43 S:6.28 |
| 2 3 8 |  |  | R | 182-184 | 1587,1506 1242,1159 | - |
| 2 3 9 |  |  | R | 226-228 | 1713,1514 1341,1159 | - |
| 2 4 0 |  |  | R | 205-207 | 1744,1716 1490,1327 1159 | C ₂₄ H ₁₉ BrN ₅ O ₄ S·1.7H ₂ O Calc. C:48.20 H:3.78 Br:13.36 N:14.05 S:5.36 Foun. C:48.27 H:3.75 Br:13.16 N:14.11 S:5.38 |
| 2 4 1 |  |  | R | 199-201 | 1718,1685 1334,1170 | C ₂₅ H ₂₂ N ₅ O ₄ S·0.6H ₂ O Calc. C:58.49 H:4.56 N:16.37 S:6.25 Foun. C:58.52 H:4.69 N:16.71 S:5.90 |
| 2 4 2 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 206-207 | 1716,1346 1165 | C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₄ S·0.8H ₂ O Calc. C:53.09 H:5.30 N:16.29 S:7.46 Foun. C:53.20 H:5.14 N:16.06 S:7.70 |
| 2 4 3 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 208-209 | 1746,1726 1715,1334 1159 | C ₁₈ H ₁₈ FN ₅ O ₄ S·0.2H ₂ O Calc. C:51.11 H:4.38 F:4.49 N:16.55 S:7.58 Foun. C:50.90 H:4.37 F:4.89 N:16.28 S:7.46 |

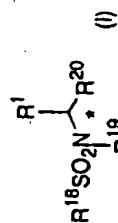
表 4 3

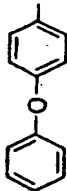
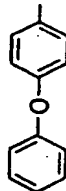
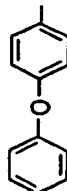
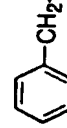
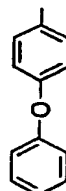
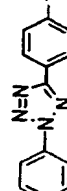
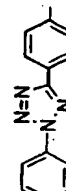

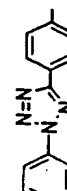
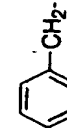
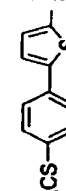
| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1a} | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | 元素分析 |
|------------|---|---|---|-----------------------|-----------------------------------|--|
| 244 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 223-225 | 1696, 1348 1171 | - |
| 245 | (CH ₃) ₂ CH- |  | R | 194-195 | 1720, 1343 1166 | C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₄ S ₂ ·1.1H ₂ O Calc. C:48.83 H:5.00 N:14.99 S:13.72 Found. C:49.13 H:5.25 N:14.55 S:13.34 |
| 246 |  |  | R | 222-224 | 1753, 1497 1325, 1165 | C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₄ S ₂ ·0.2H ₂ O Calc. C:55.34 H:4.32 N:14.03 S:12.85 Found. C:55.37 H:4.35 N:14.00 S:12.86 |
| 247 |  |  | R | 213-216 | 1718, 1677 1495, 1333 1170 | C ₂₅ H ₂₂ N ₆ O ₄ S ₂ ·1.1H ₂ O Calc. C:54.16 H:4.40 N:15.16 S:11.57 Found. C:54.20 H:4.66 N:15.09 S:11.62 |
| 248 |  |  | R | >220 | 1698, 1430 1327, 1163 | C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O ₄ S·0.4H ₂ O Calc. C:51.52 H:4.04 N:20.03 S:7.64 Found. C:51.34 H:3.96 N:19.76 S:8.02 |
| 249 |  |  | R | - | - | - |
| 250 |  |  | R | - | - | - |
| 251 |  |  | R | - | - | - |

実施例 2 5 2 ~ 2 6 6

実施例 1 5 7 と同様にして表 4 4 ~ 4 5 に示す化合物を合成した。

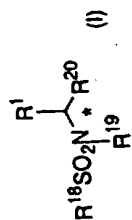
表 4 4

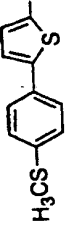

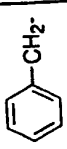
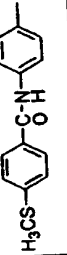
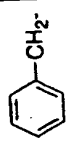
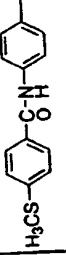

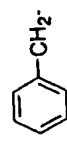
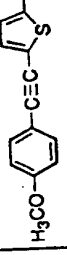
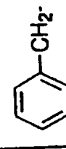
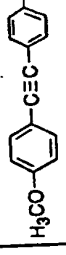
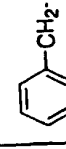
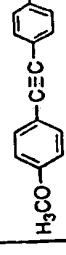

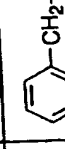
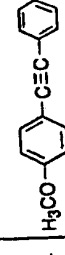


| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | R ¹⁹ | R ²⁰ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR (δ ppm) d ₆ -DMSO |
|------------|---|---|---|-----------------|---|-----------------------|---|--|
| 252 | (CH ₃) ₂ CH- |  | -CH ₃ | -COOH | R | - | 1715, 1583 1340, 1151 | 0.96(d, J=6.6Hz, 3H) 1.01(d, 6.8Hz, 3H) 2.87(s, 3H) 4.17(d, J=10.4Hz, 1H) |
| 253 | (CH ₃) ₂ CH- |  | -CH ₃ | -CONHOH | R | 110-111 | 3323, 1678 1328, 1150 | 0.71(d, J=6.6Hz, 3H) 0.88(d, 6.4Hz, 3H) 2.88(s, 3H) 3.48(d, J=10.8Hz, 1H) |
| 254 | (CH ₃) ₂ CH- |  |  | -CONHOH | R | 148-150 | 3344, 1684 1323, 1149 | 0.55(d, J=6.8Hz, 3H) 0.82(d, 6.6Hz, 3H) 3.74(s, 3H) |
| 255 | (CH ₃) ₂ CH- |  | -(CH ₂) ₄ NH ₂ | -COOH | R | - | 3700-2200br 1681, 1319 1212 | 0.91(d, J=5.6Hz, 6H) 1.52-1.69(m, 4H) 3.84(d, J=10.4Hz, 1H) |
| 256 | (CH ₃) ₂ CH- |  | -CH ₃ | -COOH | R | 206-207 | 3300-2400br 1711, 1336 1185 | 0.95(d, J=6.6Hz, 3H) 0.97(d, 6.8Hz, 3H) 2.89(s, 3H) 4.20(d, J=10.6Hz, 1H) |
| 257 | (CH ₃) ₂ CHCH ₂ - |  | -CH ₃ | -COOH | R | 132-132.5 | 3300-2400br 1719, 1340 1153 | 0.92(d, J=6.6Hz, 3H) 0.97(d, 6.6Hz, 3H) 2.84(s, 3H) 4.73(t, J=7.4Hz, 1H) |
| 258 |  |  |  | -COOH | R | - | 3640-2400br 1736, 1717 1694, 1346 1162 | 2.78(d, J=13.8, 7.2Hz, 1H) 3.14(d, J=14.8, 7.4Hz, 1H) 4.43(d, J=16.4Hz, 1H) 4.68(d, J=16.4Hz, 1H) |
| 259 | (CH ₃) ₂ CH- |  | -CH ₃ | -COOH | R | 141-144 | 3284br, 1745 1714, 1323 1131 | 0.96(d, J=6.4Hz, 3H) 0.97(d, J=6.4Hz, 3H) 2.52(s, 3H), 2.93(s, 3H) |

WO 97/27174

表 4 5

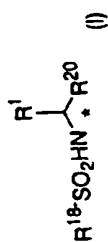


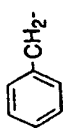
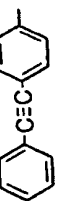
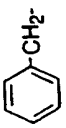
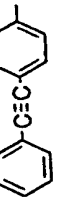
| 実施例 No. | R ¹ | R ¹⁸ | R ¹⁹ | R ²⁰ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO |
|------------|--|--|--|-----------------|---|-----------------------|---|--|
| 260 | (CH ₃) ₂ CH- | H ₃ CS-  |  -CH ₂ - | -COOH | R | - | 3600-2400br 1718, 1344 1151 | 0.72(d, J=6.4Hz, 3H) 0.85(d, J=6.4Hz, 3H) 2.47(s, 3) 4.15(d, J=10.2Hz, 1H) 4.51(d, J=15.5Hz, 1H) 4.73(d, J=15.5Hz, 1H) |
| 261 |  -CH ₂ - | H ₃ CS-  | -CH ₃ | -COOH | R | - | 3600-2400br 1719, 1655 1592, 1320 1154 | 2.54(s, 3H) 2.78(s, 3H) 2.85(d, d, J=14.0, 9.4Hz, 1H) 3.16(d, d, J=14.0, 6.0Hz, 1H) 4.76(d, d, J=10.0, 5.8Hz, 1H) |
| 262 |  -CH ₂ - | H ₃ CS-  |  -CH ₂ - | -COOH | R | - | - | - |
| 263 |  -CH ₂ - | H ₃ CO-  | -(CH ₂) ₄ NH ₂ | -COOH | R | - | - | - |
| 264 |  -CH ₂ - | H ₃ CO-  | -CH ₃ | -COOH | R | - | - | - |
| 265 |  -CH ₂ - | H ₃ CO-  |  -CH ₂ - | -COOH | R | - | - | - |
| 266 |  -CH ₂ - | H ₃ CO-  | -(CH ₂) ₄ NH ₂ | -COOH | R | - | - | - |

実施例 2 6 7

実施例 9 2 と同様にして表 4 6 に示す化合物を合成した。

表 4 6



| 実施例 No. | R ¹ | R ^{1*} | R ²⁰ | * | 融点 (分解点) m.pt.(°C) | IR (ν cm ⁻¹) (KBr) | ¹ H-NMR(δ ppm) d ₆ -DMSO |
|------------|---|---|-----------------|---|-----------------------|--|--|
| 267 |  |  | -CONHOH | R | 156-158 | 3700-2400br, 3267, 2217, 1671, 1321, 1161 | 2.62(dd, J=8.4, 13.5Hz, 1H), 2.80(dd, J=6.0, 13.5Hz, 1H), 3.82(ddd, J=6.0, 8.4, 8.7Hz, 1H), 8.38(d, J=8.7Hz, 1H) |
| 267 |  |  | -COOH | R | 176-178 | 2200-3700br, 3430, 3292, 1728, 1324, 1162 | 2.73(dd, J=9.3, 13.6Hz, 1H), 2.96(dd, J=5.4, 13.5Hz, 1H), 3.92(dt, J=5.4, 9.3Hz, 1H), 8.42(d, J=9.3Hz, 1H) |

以下に本発明化合物についての実験例を示すが、被験化合物は実施例および表中で用いたものと対応する。

実験例

(1) MMP-9(92kDa、ゼラチナーゼ B)の単離・精製

以下の文献を参照し、IV型コラゲナーゼ(MMP-9)を精製した。

Scott M. Wilhelm et al, J. Biol. Chem., 264, 17213-17221, (1989) SV40-transformed Human Lung Fibroblasts Secrete a 92-kDa Type IV Collagenase Which Is Identical to That Secreted by Normal Human Macrophages (SV40 で形質転換されたヒト肺繊維芽細胞は正常ヒトのマクロファージにより分泌されたものと同じの 92-kDa IV型コラゲナーゼを分泌する); Yasunori Okada et al, J. Biol. Chem., 267, 21712-21719, (1992) Matrix Metalloproteinase 9 (92-kDa Gelatinase/Type IV Collagenase) from HT 1080 Human Fibrosarcoma Cells (HT 1080 株のヒトの線維芽肉腫細胞からのマトリックスメタロプロテイナーゼ 9 (92k-Da ゼラチナーゼ/IV型コラゲナーゼ); Robin V. Ward et al, Biochem. J., (1991) 278, 179-187 The purification of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 from its 72kDa progelatinase complex (72kDa プロゼラチナーゼ複合体からのメタロプロテイナーゼ-2の組織阻害剤の精製);

MMP-9はヒト線維芽肉腫 ATCC HT 1080 株を 12-テトラデカノイルホルボル-13-アセテート(TPA)で刺激することにより培養液中に分泌される。この培養液にはゼラチン-ザイモグラフィー法(Hidekazu Tanaka et al, (1993) Biochem. Biophys. Res. Commun., 190, 732-740, マウスの 105-kDa ゼラチナーゼ cDNA の分子クローニングおよび発現)で MMP-9 が産生している事を確認した。この HT1080 株の培養上清液を濃縮し、ゼラチンセファロース 4B、コンカナバリン A セファロース及

びセファクリル S-200 で精製した。この精製 pro-MMP-9(92kDa、ゼラチナーゼ B)はゼラチン-ザイモグラフィ法で単一の活性バンドを示した。次いで、トリプシンで活性化を行い活性型 MMP-9 を得た。

(2) IV 型 コラゲナーゼ阻害剤アッセイ方法

コラゲナーゼは前記 MMP-9、基質及び測定キットは(株)ヤガイの IV 型コラゲナーゼ活性測定キットを使用し、アッセイ法は(株)ヤガイの処方に従った。阻害剤のアッセイは 1 つの化合物(阻害剤)について次の 4 つのアッセイを行う。

- (A) 基質(IV 型コラーゲン)、酵素(MMP-9)、阻害剤
- (B) 基質(IV 型コラーゲン)、阻害剤
- (C) 基質(IV 型コラーゲン)、酵素(MMP-9)
- (D) 基質(IV 型コラーゲン)

それぞれについて(株)ヤガイのアッセイ方法に従い、蛍光強度を測定し、次式により阻害(%)を求めた。

$$\text{阻害}(\%) = \{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$$

1 C 5 0 は阻害(%)が 5 0 %になる濃度を示す。結果を表 4 7 ~ 表 5 4 に示す。

表 4 7

| 実施例No. | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) |
|--------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| 1 | 1a-1-1 | 0. 2 4 | 1b-1-1 | 0. 0 3 0 |
| 2 | 1a-1-2 | 2. 6 | 1b-1-2 | 0. 0 4 |
| 3 | 1a-1-3 | 0. 1 8 | 1b-1-3 | 0. 0 0 5 |
| 4 | 1a-1-4 | 2. 2 5 | | |
| 5 | 1a-1-5 | 0. 8 1 | 1b-1-5 | 0. 0 4 1 |
| 6 | 1a-1-6 | 0. 6 8 | 1b-1-6 | 0. 0 3 4 |
| 7 | | | 1b-1-7 | 0. 0 2 8 |
| 8 | 1a-1-8 | 2. 0 | 1b-1-8 | 2. 0 |
| 9 | | | 1b-1-9 | 0. 4 1 |
| 10 | | | 1b-1-10 | 2. 1 |
| 11 | | | 1b-1-11 | 1. 7 |
| 12 | | | 1b-1-12 | 0. 0 8 5 |
| 13 | | | 1b-1-13 | 0. 3 8 |
| 14 | 1a-1-14 | 3. 7 | 1b-1-14 | 0. 1 1 |
| 15 | | | 1b-1-15 | 0. 0 2 7 |
| 16 | 1a-1-16 | 0. 5 2 0 | 1b-1-16 | 0. 0 1 0 8 |
| 17 | 1a-1-17 | 0. 2 0 5 | 1b-1-17 | 0. 0 2 0 3 |
| 18 | 1a-1-18 | 0. 5 0 0 | 1b-1-18 | 0. 0 2 8 2 |
| 20 | | | 1b-1-20 | 0. 1 3 4 |
| 21 | 1a-1-21 | 4. 6 5 | 1b-1-21 | 0. 0 0 4 1 |
| 23 | | | 1b-1-23 | 0. 0 7 3 |
| 24 | | | 1b-1-24 | 0. 2 |
| 26 | | | 1b-1-26 | 1. 3 |
| 27 | | | 1b-1-27 | 3. 0 |
| 30 | 1a-1-30 | 1. 1 6 | 1b-1-30 | 0. 2 1 3 |
| 31 | | | 1b-1-31 | 0. 0 1 2 9 |

表 4 8

| 実施例No. | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) |
|--------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| 33 | 1a-1-33 | 0.24 | 1b-1-33 | 0.005 |
| 35 | 1a-1-35 | 2.6 | 1b-1-35 | 0.0216 |
| 38 | 1a-1-38 | 0.018 | | |
| 40 | 1a-1-40 | 0.076 | | |
| 41 | 1a-1-41 | 0.312 | | |
| 42 | 1a-1-42 | 0.0123 | | |
| 43 | 1a-1-43 | 0.625 | | |
| 44 | 1a-1-44 | 1.910 | | |
| 45 | 1a-1-45 | 0.040 | | |
| 46 | 1a-1-46 | 1.12 | | |
| 47 | 1a-1-47 | 0.389 | | |
| 48 | 1a-1-48 | 1.15 | | |
| 49 | 1a-1-49 | 0.249 | | |
| 50 | 1a-1-50 | 0.553 | | |
| 51 | 1a-1-51 | 0.110 | | |
| 52 | 1a-1-52 | 0.329 | | |
| 53 | 1a-1-53 | 1.8 | | |
| 54 | 1a-1-54 | 0.075 | | |
| 55 | 1a-1-55 | 0.0398 | | |
| 60 | 1a-1-60 | 1.31 | 1b-1-60 | 0.0012 |
| 61 | 1a-1-61 | 0.247 | 1b-1-61 | 0.247 |
| 62 | | | 1b-1-62 | 3.50 |
| 63 | 1a-1-63 | 1.05 | 1b-1-63 | 0.00039 |
| 64 | 1a-1-64 | 1.90 | 1b-1-64 | 0.0037 |
| 65 | 1a-1-65 | 0.291 | 1b-1-65 | 0.0035 |

表 4 9

| 実施例No. | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) |
|--------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| 67 | 1a-1-67 | | 1b-1-67 | 0.0061 |
| 68 | 1a-1-68 | 0.231 | | |
| 80 | 1a-1-80 | 1.91 | | |
| 83 | 1a-1-83 | 1.77 | | |
| 85 | 1a-1-85 | 1.2 | 1b-1-85 | 0.013 |
| 86 | 1a-1-86 | 0.35 | 1b-1-86 | 0.0053 |
| 87 | | | 1b-1-87 | 0.940 |
| 93 | 1a-2-2 | 0.237 | | |
| 94 | 1a-2-3 | 0.0109 | | |
| 95 | 1a-2-4 | 0.0759 | | |
| 96 | 1a-2-5 | 0.123 | | |
| 97 | 1a-2-6 | 0.088 | | |
| 98 | 1a-2-7 | 0.0699 | | |
| 100 | 1a-2-9 | 0.0577 | | |
| 101 | 1a-2-10 | 0.023 | | |
| 102 | 1a-2-11 | 0.0475 | | |
| 103 | 1a-2-12 | 0.0981 | | |
| 104 | 1a-2-13 | 3.28 | | |
| 105 | 1a-2-14 | 2.98 | | |
| 106 | 1a-2-15 | 0.133 | | |
| 107 | 1a-2-16 | 0.325 | | |
| 109 | 1a-2-18 | 1.19 | | |
| 110 | 1a-2-19 | 0.203 | | |
| 111 | 1a-2-20 | 3.41 | | |
| 112 | 1a-2-21 | 3.74 | | |
| 114 | 1a-2-23 | 0.929 | | |

表 5 0

| 実施例No. | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) |
|--------|---------|-----------------------|
| 115 | 1a-2-24 | 0.161 |
| 117 | 1a-2-26 | 1.19 |
| 118 | 1a-2-27 | 0.088 |
| 119 | 1a-2-28 | 1.11 |
| 120 | 1a-2-29 | 1.53 |
| 121 | 1a-2-30 | 0.0736 |
| 122 | 1a-2-31 | 0.224 |
| 123 | 1a-2-32 | 0.0234 |
| 124 | 1a-2-33 | 0.0218 |
| 125 | 1a-2-34 | 0.0144 |
| 126 | 1a-2-35 | 0.156 |
| 127 | 1a-2-36 | 0.0243 |
| 128 | 1a-2-37 | 0.0922 |
| 129 | 1a-2-38 | 0.222 |
| 160 | 1a-3-2 | 0.040 |
| 161 | 1a-3-3 | 0.0108 |
| 162 | 1a-3-4 | 0.873 |
| 163 | 1a-3-5 | 0.0126 |
| 164 | 1a-3-6 | 0.0965 |
| 165 | 1a-3-7 | 0.230 |
| 166 | 1a-3-8 | 1.28 |
| 167 | 1a-3-9 | 0.014 |
| 168 | 1a-3-10 | 0.0083 |
| 169 | 1a-3-11 | 0.244 |
| 170 | 1a-3-12 | 2.03 |
| 171 | 1a-3-13 | 0.0395 |

表 5 1

| 実施例No. | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) |
|--------|---------|-----------------------|
| 177 | 1a-4-2 | 0.684 |
| 178 | 1a-4-3 | 0.0252 |
| 179 | 1a-4-4 | 2.36 |
| 180 | 1a-4-5 | 0.045 |
| 181 | 1a-4-6 | 0.0539 |
| 182 | 1a-4-7 | 0.0059 |
| 183 | 1a-4-8 | 0.0027 |
| 184 | 1a-4-9 | 0.00325 |
| 185 | 1a-4-10 | 0.0422 |
| 186 | 1a-4-11 | 0.0982 |
| 187 | 1a-4-12 | 0.177 |
| 188 | 1a-4-13 | 0.843 |
| 189 | 1a-4-14 | 0.0375 |
| 190 | 1a-4-15 | 0.0597 |
| 191 | 1a-4-16 | 0.0095 |
| 192 | 1a-4-17 | 0.324 |
| 193 | 1a-4-18 | 0.722 |
| 195 | 1a-4-20 | 1.1 |
| 196 | 1a-4-21 | 0.0573 |
| 197 | 1a-4-22 | 0.0161 |
| 198 | 1a-4-23 | 0.493 |
| 199 | 1a-4-24 | 2.06 |
| 200 | 1a-4-25 | 0.173 |
| 201 | 1a-4-26 | 0.252 |
| 202 | 1a-4-27 | 0.0114 |
| 203 | 1a-4-28 | 0.173 |

表 5 2

| 実施例No. | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) |
|--------|---------|-----------------------|--------|-----------------------|
| 204 | 1a-4-29 | 3.95 | | |
| 207 | 1a-4-30 | 4.44 | | |
| 210 | 1a-5-2 | 0.024 | | |
| 211 | 1a-5-3 | 0.210 | 1b-211 | 0.00565 |
| 212 | 1a-5-4 | 0.393 | | |
| 213 | 1a-5-5 | 0.128 | | |
| 214 | 1a-5-6 | 0.832 | | |
| 215 | 1a-5-7 | 0.110 | | |
| 216 | 1a-5-8 | 0.107 | | |
| 218 | 1a-5-10 | 0.744 | | |
| 219 | 1a-5-11 | 0.574 | | |
| 220 | 1a-5-12 | 0.0167 | | |
| 221 | 1a-5-13 | 0.316 | | |
| 222 | 1a-5-14 | 0.078 | | |
| 223 | 1a-5-15 | 0.349 | | |
| 224 | 1a-1-16 | 0.0101 | | |
| 225 | 1a-5-17 | 0.0122 | | |
| 226 | 1a-5-18 | 0.166 | | |
| 227 | 1a-5-19 | 0.0198 | | |
| 228 | 1a-5-20 | 0.106 | | |
| 229 | 1a-5-21 | 0.215 | | |
| 230 | 1a-5-22 | 0.281 | | |
| 231 | 1a-5-23 | 0.197 | | |
| 232 | 1a-5-24 | 0.144 | | |
| 233 | 1a-5-25 | 0.0864 | | |
| 234 | 1a-5-26 | 0.153 | | |

表 5 3

| 実施例No. | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) |
|--------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| 235 | 1a-5-27 | 0.265 | | |
| 236 | 1a-5-28 | 0.304 | | |
| 237 | 1a-5-29 | 1.32 | | |
| 238 | 1a-5-30 | 2.85 | | |
| 239 | 1a-5-31 | 0.243 | | |
| 240 | 1a-5-32 | 0.0041 | | |
| 241 | 1a-5-33 | 0.0131 | | |
| 242 | 1a-5-34 | 0.0239 | | |
| 243 | 1a-5-35 | 0.0529 | | |
| 244 | 1a-5-36 | 0.0165 | | |
| 245 | 1a-5-37 | 0.0059 | | |
| 246 | 1a-5-38 | 0.0108 | | |
| 247 | 1a-5-39 | 0.0035 | | |
| 267 | 1a-2-66 | 1.5 | 1b-2-66 | 0.011 |

表 5 4

| 実施例No. | 化合物No. | IC ₅₀ (μM) |
|--------|--------|-----------------------|
| 2 5 2 | 1-252 | 0. 2 4 |
| 2 5 3 | 1-253 | 0. 0 0 0 0 3 9 |
| 2 5 4 | 1-254 | 0. 0 0 0 6 3 |
| 2 5 5 | 1-255 | 0. 5 2 9 |
| 2 5 6 | 1-256 | 0. 6 0 1 |
| 2 5 7 | 1-257 | 0. 7 7 6 |
| 2 5 8 | 1-258 | 0. 9 0 8 |
| 2 5 9 | 1-259 | 0. 1 3 0 |
| 2 6 0 | 1-260 | 0. 1 5 9 |
| 2 6 1 | 1-260 | 0. 1 8 2 |

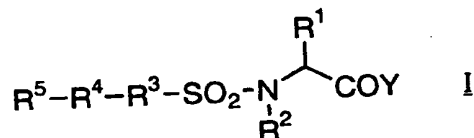
本発明化合物は、強いIV型コラゲナーゼ阻害活性を示した。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、強いメタロプロテイナーゼ阻害活性、とりわけMMP阻害活性を有するので、変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周病、腫瘍の転移または浸潤、ウイルス感染症（例えば、HIV感染症）の進行、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤、粥状動脈硬化症、再狭窄、敗血症、敗血症ショック、冠状血栓症、異常血管新生、強膜炎、多発性硬化症、開放角緑内障、網膜症、増殖性網膜症、血管新生緑内障、翼状皮膚、角膜炎、水泡性表皮剥離、乾癬、糖尿病、腎炎、神経性疾患、歯肉炎、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、眼腫瘍、血管線維腫、血管腫、熱病、出血、凝固、悪液質、食欲不振、急性感染症、ショック、自己免疫症、マラリア、クローン病、髄膜炎、および胃腸潰瘍の予防または治療に有用と考えられる。

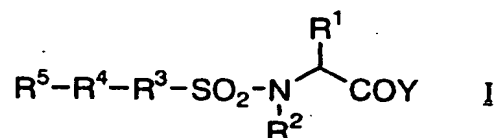
請求の範囲

1. 式 I:



[式中、R¹は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；R²は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；R³は単結合、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン；R⁴は単結合、-(CH₂)_m、-CH=CH-、-C≡C-、-CO-、-CO-NH-、-N=N-、-N(R^A)-、-NH-CO-NH-、-NH-CO-、-O-、-S-、-SO₂NH-、-SO₂-NH-N=CH-またはテトラゾールジイル；R⁵は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいC₃~C₈シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよい非芳香性複素環式基；R^Aは水素または低級アルキル；YはNHOHまたはOH；mは1または2；ただしYがNHOHの時はR²は水素である]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するメタロプロテイナーゼ阻害剤。

2. 式 I:

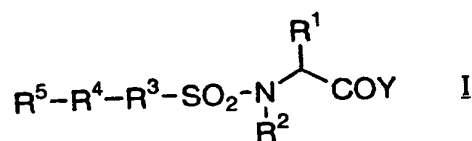


〔式中、 R^1 は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル； R^2 は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル； R^3 は単結合、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン； R^4 は単結合、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^A)-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ またはテトラゾールジイル； R^5 は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよい非芳香性複素環式基； R^A は水素または低級アルキル； Y は NHOH または OH ； m は1または2；ただし Y が NHOH の時は R^2 は水素であり、 R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 R^4 が $-\text{CO}-\text{NH}-$ または $-\text{NH}-\text{CO}-$ の時、 R^5 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、 R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 R^4 がテトラゾールジイルの時、 R^5 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、 R^3 が置換されていてもよいアリーレン、 R^4 が単結合の時、 R^5 は低級ア

ルキル、低級アルキルもしくは置換されていてもよいアリールで置換されているアリール、または低級アルキルもしくは置換されていてもよいアリールで置換されているヘテロアリールであり、 R^3 および R^4 はともに単結合ではなく、 R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンである時、 R^4 は $-O-$ でない]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するメタロプロテイナーゼ阻害剤。

3. I V型コラゲナーゼ阻害剤である請求項1または2に記載のメタロプロテイナーゼ阻害剤。

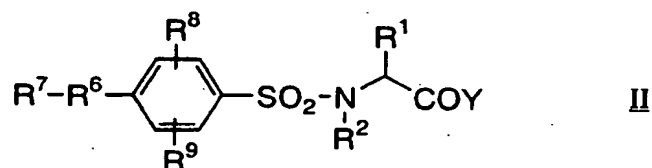
4. 式 I :



[式中、 R^1 は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル； R^2 は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル； R^3 は単結合、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン； R^4 は単結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R^A)-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2-NH-N=CH-$ またはテトラゾールジイル； R^5 は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されて

いてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよい非芳香性複素環式基； R^4 は水素または低級アルキル； Y は $NHOH$ または OH ； m は1または2；ただし Y が $NHOH$ の時は R^2 は水素であり、 R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 R^4 が $-CO-NH-$ または $-NH-CO-$ の時、 R^5 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり（ R^3 がフェニレン、 R^4 が $-CO-NH-$ の時、 R^1 はメチルもしくはフェニルではなく、 R^5 は2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、および2, 4-ジクロロフェニルではない）、 R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン、 R^4 がテトラゾールジイルの時、 R^5 は低級アルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり、 R^3 が置換されていてもよいアリーレン、 R^4 が単結合の時、 R^5 は低級アルキル、低級アルキルもしくは置換されていてもよいアリールで置換されているアリール、または低級アルキルもしくは置換されていてもよいアリールで置換されているヘテロアリールであり、 R^3 および R^4 はともに単結合ではなく、 R^3 が置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンである時、 R^4 は $-O-$ でない]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

5. 式 II :

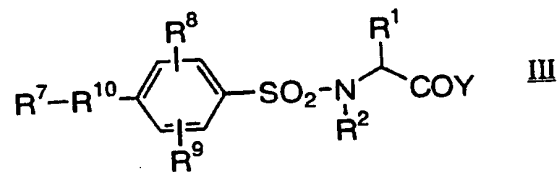


(式中、 R^6 は $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=N-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2NH-$ 、または $-SO_2-NH-N=CH$

WO 97/27174

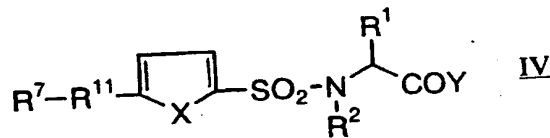
—; R^7 は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール; R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、水素、低級アルコキシ、またはニトロ; R^1 、 R^2 および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

6. 式 III :



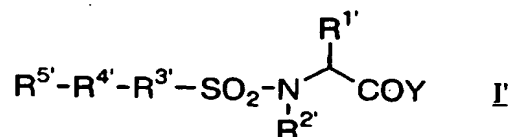
[式中、 R^{10} は $-(CH_2)_m-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-N(R^A)-$ 、 $-NH-CO-$ 、またはテトラゾールジイル; m は1または2; R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^A 、および Y は前記と同意義。ただし、 R^{10} が $-NH-CO-$ の時、 R^1 はメチルもしくはフェニルではなく、 R^7 は2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、および2,4-ジクロロフェニルではない]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

7. 式 IV :



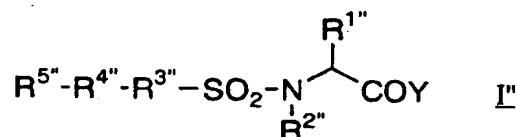
(式中、 R^{11} は単結合、 $-CH=CH-$ 、または $-C\equiv C-$; X は酸素原子または硫黄原子; R^1 、 R^2 、 R^7 および Y は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

8. 式 I' :



〔式中、 R^1 は、ベンジル、(インドール-3-イル)メチル、(1-メチルインドール-3-イル)メチル、(5-メチルインドール-3-イル)メチル、(5-フルオロインドール-3-イル)メチル、(1-アセチルインドール-3-イル)メチル、(1-メチルスルホニルインドール-3-イル)メチル、(1-アルコキシカルボニル-3-イル)メチル(例えば、エトキシカルボニルメチル)、またはi-プロピル; R^2 は水素原子、メチル、4-アミノブチル、またはベンジル; R^3 は1,4-フェニレン、 R^4 は-O-、 R^5 はフェニルまたは4-ヒドロキシフェニル;Yは前記と同意義〕で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

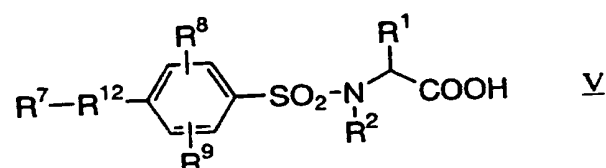
9. 式 I' :



〔式中、 R^1 は4-チアゾリルメチル、(インドール-3-イル)メチル、(5-メトキシインドール-3-イル)メチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、4-ビフェニリルメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-フェニルエチル、ベンジル、i-プロピル、4-ニトロベンジル、4-フルオロベンジル、シクロヘキシルメチル、(1-メチルインドール-3-イル)メチル、(5-メチルインドール-3-イル)メチル、(5-フルオロインドール-3-イル)メチル、(ピリジン-4-イル)メチル、(ベンゾチアゾール-2-イル)メチル、(フェニル)(ヒドロキシ)メチル、フェニル、カルボキシメチル、2

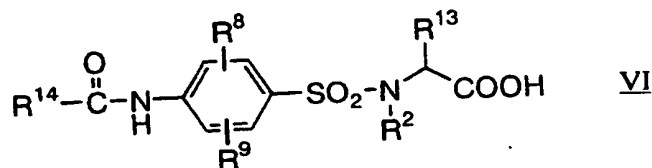
ーカルボキシエチル、ヒドロキシメチル、フェニルメトキシメチル、4-
 ーカルボキシベンジル、(ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル、(1-
 ーメチルスルホニルインドール-3-イル)メチル、または(1-エト
 キシカルボニルインドール-3-イル)メチル； $R^{2'}$ は水素原子； $R^{3'}$
 は1, 4-フェニレン； $R^{4'}$ は単結合； $R^{5'}$ はフェニル、3-
 メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-メチルフェニル、4-
 tert-ブチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-フ
 ルオロフェニル、4-メチルチオフェニル、4-ピフェニル、2-チエ
 ニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、
 またはテトラゾール-2-イル；Yは前記と同意義]で示される化合物、
 その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれら
 の水和物。

10. 式 V :



(式中、 R^{12} は $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ； R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、も
 しくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

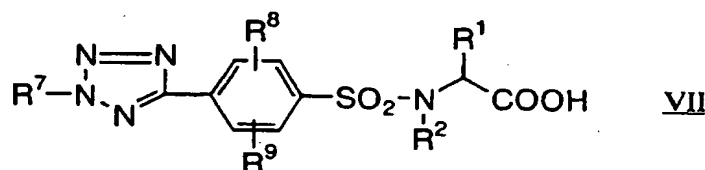
11. 式 VI :



(式中、 R^2 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義、 R^{13} は置換されていて
 もよい低級アルキル、置換されていてよいアリール、置換されていて
 もよいアラルキル、置換されていてよいヘテロアリールまたは置換さ

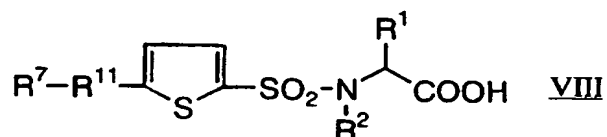
れていてもよいヘテロアリールアルキル、 R^{14} は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを示す。ただし、 R^{13} はメチルもしくはフェニルではなく、 R^{14} は2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、および2, 4-ジクロロフェニルではない)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

12. 式 VII :



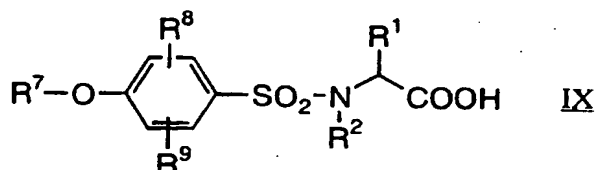
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

13. 式 VIII :



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、および R^{11} は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

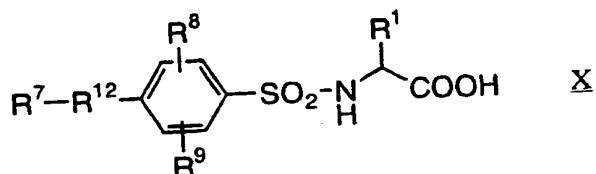
14. 式 IX :



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、また

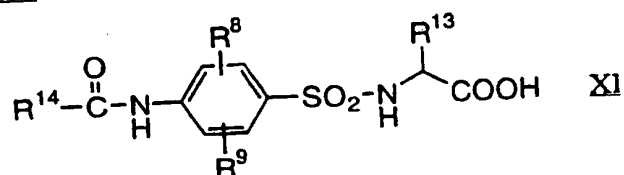
はそれらの水和物。

15. 式 X :



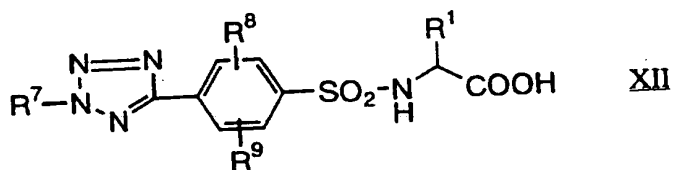
(式中、 R^{12} は $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ ； R^1 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

16. 式 XI :



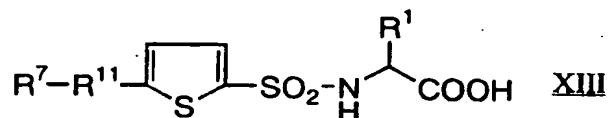
(式中、 R^1 、 R^8 、 R^9 、 R^{13} 、および R^{14} は前記と同意義。ただし、 R^{13} はメチルもしくはフェニルではなく、 R^{14} は2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、および2,4-ジクロロフェニルではない)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

17. 式 XII :



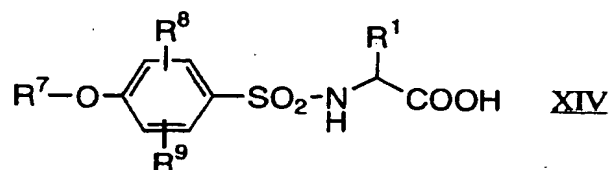
(式中、 R^1 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

18. 式 XIII :



(式中、 R^1 、 R^7 、および R^{11} は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

19. 式XIV:



(式中、 R^1 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は前記と同意義)で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

20. R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{1''}$ および R^{13} がi-プロピル、ベンジル、または(インドール-3-イル)メチルである請求項4~19のいずれかに記載の化合物。

21. R^5 、 R^7 、および R^{14} がアルコキシ、アルキルチオ、またはアルキルで1または2以上置換されていてもよいフェニルである請求項4~7および請求項10~19のいずれかに記載の化合物。

22. R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{1''}$ および R^{13} が結合している不斉炭素の配置がRである請求項4~19記載のいずれかに記載の化合物。

23. 請求項4~19記載のいずれかに記載の化合物を含有する医薬組成物。

24. 請求項4~19記載のいずれかに記載の化合物を含有するメタロプロテイナーゼ阻害剤。

25. 請求項4~19記載のいずれかに記載の化合物を含有するIV型

コラゲナーゼ阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00126

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C311/00, C07D209/42, C07D213/55, C07D235/24,
C07D257/04, C07D277/56, C07D277/82, C07D263/56, C07D307/91,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07C311/00, C07D209/42, C07D213/55, C07D235/24,
C07D257/04, C07D277/56, C07D277/82, C07D263/56, C07D307/91,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | JAN-GERD HANSEL et al., "Oxazoline Formation via a Pd-catalyzed Cyclization", Tetrahedron Lett. (1995), Vol. 36, No. 17, P. 2916-2913 | 4, 21 |
| X | S. NATELSON et al., "Preparation of D-, DL-, and L-Homoserine Lactone from Methionine", Microchem. J. (1989), Vol. 40, No. 2, P. 226-232 | 4, 21 |
| X | N. YAMADA et al., "Reaction of L-.alpha.-tosylamid-.beta.-propiolactone.I.Synthesis, reactions with amines, and derivation to L-Ser.", Journal of the Pharmaceutical Soc. of Japan (1969), Vol. 89, No. 1, P. 98-103 | 4, 21 |
| X | S.H. LEE et al., "Systematic Study on the Resolution of derivatized amino acids enantiomers on different cyclodextrin-bonded stationary phases", J. Chromatogr. (1992), Vol. 603, No. 1-2, P. 83-93 | 4, 5, 20, 22 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
March 19, 1997 (19. 03. 97)

Date of mailing of the international search report
April 1, 1997 (01. 04. 97)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00126

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|----------------------------------|
| X | EP, 468231, A2 (F. Hoffmann Roche AG.), January 29, 1992 (29. 01. 92) & AU, 9179490, A & CA, 2044636, A & DE, 59103021, B & ES, 2061123, B & FI, 9103282, A & IL, 98690, A & NO, 177704, A & NZ, 238773, A & PT, 98221, A & TW, 201303, A & US, 5583133, A | 4, 5, 8, 9, 14, 19, 20, 22 |
| X | A.K. DEBNATH et al., "4-(4'-substituted benzoyl)aminobenzenesulphonyl-L(+)- glutamicacids and 5-N-substituted-2-(4'-(4"- substituted benzoyl)aminobenzenesulphonyl)-L- glutamines as potential antineoplastic agents", Indian J. Chem., Sect. B (1989), Vol. 28B, No. 10, P. 843-847 | 4, 11, 16 |
| X | V. STOCCHI et al., "Reserved-Phase High- Performance Liquid Chromatography Separation of Dimethylaminoazobenzene Sulfonyl", Anal. Biochem. (1989), Vol. 178, No. 1, P. 107-117 | 4 |
| X | L.J. KUN et al. "Debsyl Chloride:its synthesis, characterization and application and application in amino acid and amine microanalysis", J. Clin. Biochem. Soc. (1985), Vol. 14, No. 1, P. 10-19 | 4, 22 |
| X | J. HLAVACEK et al., "An Alternative Route to N-Methylamino acid derivatives", Collect Czech. Chem. Commun. (1988), Vol. 53, No. 11A, P. 2473-2493 | 4, 20, 21 |
| X | WO, 93/14069, A (British Biotechnology Ltd.), July 22, 1993 (22. 07. 93) & AU, 9332612, A & EP, 620813, A | 4, 22 |
| X | B. GALLI et al., "Enantiomeric separation of dansyl- and dabsylamino acids by ligand- exchange chromatography", J. Chromatogr., A (1994), Vol. 666, No. 1-2, P. 77-89 | 4, 22 |
| X | JP, 57-59969, A (Pentel Co., Ltd.), April 10, 1982 (10. 04. 82), Example 1 (Family: none) | 4 |
| X | M. VERDERAME et al., "Suifide Derivatives of Cysteine II", J. Pharm. Sci. (1962), Vol. 51, P. 576-579 | 4, 5 |
| X | C. KAISER et al., "2-Substituted Derivatives of 3,4-Dihydroxyphenylalanine", J. Am. Chem. Sci. (1957), Vol. 79, P. 4365-4370 | 4, 21 |
| X | D. DUWEL et al., "Carboxylic acid analogues of | 4, 6, 11, 16 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00126

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| | suramin, potential filaricides", Indian J. Chem., Sec. B (1991), Vol. 30B, No. 2, P. 182-187 | |
| A | WO, 96/00214, A1 (CIBA-Geigy AG.), January 4, 1996 (04. 01. 96) & ZA, 9505206, A & AU, 9525369, A | 1 - 25 |
| A | WO, 95/35276, A1 (British Biotech Pharmaceuticals Ltd.), December 28, 1995 (28. 12. 95) & AU, 9527466, A | 1 - 25 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00126

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D333/34, C07D333/62, A61K31/40, A61K31/535/A61K31/42,
A61K31/425, A61K31/415, A61K31/44, A61K31/34, A61K31/38,
A61K31/41, A61K31/18

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

C07D333/34, C07D333/62, A61K31/40, A61K31/535/A61K31/42,
A61K31/425, A61K31/415, A61K31/44, A61K31/34, A61K31/38,
A61K31/41, A61K31/18

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/00126 -

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. CL¹ C07C311/00, C07D209/42, C07D213/55, C07D235/24, C07D257/04, C07D277/56, C07D277/82, C07D263/56, C07D307/91, C07D333/34, C07D333/62, A61K31/40, A61K31/535/A61K31/42, A61K31/425, A61K31/415, A61K31/44, A61K31/34, A61K31/38, A61K31/41, A61K31/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. CL¹ C07C311/00, C07D209/42, C07D213/55, C07D235/24, C07D257/04, C07D277/56, C07D277/82, C07D263/56, C07D307/91, C07D333/34, C07D333/62, A61K31/40, A61K31/535/A61K31/42, A61K31/425, A61K31/415, A61K31/44, A61K31/34, A61K31/38, A61K31/41, A61K31/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|---------------------------|
| X | JAN-GERD HANSEL et al., 'Oxazoline Formation via a Pd-catalyzed Cyclization', Tetrahedron Lett. (1995), Vol. 36, No. 17, P. 2916-2913 | 4.21 |
| X | S. NATELSON et al., 'Preparation of D-, DL-, and L-Homoserine Lactone from Methionine', Microchem. J. (1989), Vol. 40, No. 2, P. 226-232 | 4.21 |
| X | N. YAMADA et al., 'Reaction of L-, alpha.-tosylamid-, beta.-propiolactone, I. Synthesis, reactions with amines, and derivation to L-Ser.', 薬学雑誌 (1969), Vol. 89, No. 1, P. 98-103 | 4.21 |
| X | S. H. LEE et al., 'Systematic Study on the Resolution of derivatized amino acid-s enantiomers on different cyclodextrin-bonded stationary phases', J. Chromatogr. (1992), Vol. 603, No. 1-2, P. 83-93 | 4.5, 20, 22 |
| X | EP, 468231, A2 (17 6777-ラ ロシ アーグー) 29.1月. 1992 (29.01.92) & AU, 9179490, A & CA, 2044636, A & DE, 59103021, B & ES, 2061123, B & FI, 9103282, A & IL, 98690, A & NO, 17770 4, A & NZ, 238773, A & PT, 98221, A & TW, 201303, A & US, 5583133, A | 4.5, 8, 9, 14, 19, 20, 22 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.03.97

国際調査報告の発送日

01.04.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 陽子

印

4 H

9 2 7 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | 関連する 請求の範囲の番号 |
|---------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| X | A. K. DEBNATH et al., '4-(4'-Substituted benzoyl)aminobenzenesulphonyl-L(+)-glutamic acids and 5-N-substituted-2-[4'-(4"-substituted benzoyl)aminobenzenesulphonyl]-L-glutamines as potential antineoplastic agents', Indian J. Chem., Sect. B (1989), Vol. 28B, No. 10, P. 843-847 | 4, 11, 16 |
| X | V. STOCCHI et al., 'Reserved-Phase High-Performance Liquid Chromatography Separation of Dimethylaminoazobenzene Sulfonyl', Anal. Biochem. (1989), Vol. 178, No. 1, P. 107-117 | 4 |
| X | L. J. KUN et al., 'Debsyl Chloride: its synthesis, characterization and application on and application in amino acid and amine microanalysis', J. Chin. Biochem. Soc. (1985), Vol. 14, No. 1, P. 10-19 | 4, 22 |
| X | J. HLAVACEK et al., 'An Alternative Route to N-Methylamino acid derivatives', Collect. Czech. Chem. Commun. (1988), Vol. 53, No. 11A, P. 2473-2493 | 4, 20, 21 |
| X | WO, 93/14069, A (ブリティッシュ バイオテクノロジー リミテッド) 22. 7月. 1993 (22. 07. 93) &AU, 9332612, A&EP, 620813, A | 4, 22 |
| X | B. GALLI et al., 'Enantiomeric separation of dansyl- and dansylamino acids by ligand-exchange chromatography', J. Chromatogr., A (1994), Vol. 666, No. 1-2, P. 77-89 | 4, 22 |
| X | JP, 57-59969, A (ベンテック株式会社) 10. 4月. 1982 (10. 04. 82), 実施例 1. (ファミリーなし) | 4 |
| X | M. VERDERAME et al., 'Sulfide Derivatives of Cysteine II', J. Pharm. Sci. (1962), Vol. 51, P. 576-579 | 4, 5 |
| X | C. KAISER et al., '2-Substituted Derivatives of 3, 4-Dihydroxyphenylalanine', J. Am. Chem. Sci. (1957), Vol. 79, P. 4365-4370 | 4, 21 |
| X | D. DUWEL et al., 'Carboxylic acid analogues of suramin, potential filaricides', Indian J. Chem., Sec. B (1991), Vol. 30B, No. 2, P. 182-187 | 4, 6, 11, 16 |
| A | WO, 96/00214, A1 (チバガイギー AG) 04. 1月. 1996 (04. 01. 96) &ZA, 9505206, A &AU, 9525369, A | 1-25 |
| A | WO, 95/35276, A1 (ブリティッシュ バイオテクノロジー ファーマシューティカルズ リミテッド) 28. 12月. 1995 (28. 12. 95) &AU, 9527466, A | 1-25 |